

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Prof. Dr. H.P. Wolff)

Alltagsblutdruck vor und nach oraler Gabe
einer durchblutungsfördernden Raubasin-
Dihydroergocristin-Dihydroergotamin-
Kombination

Inaugural-Dissertation

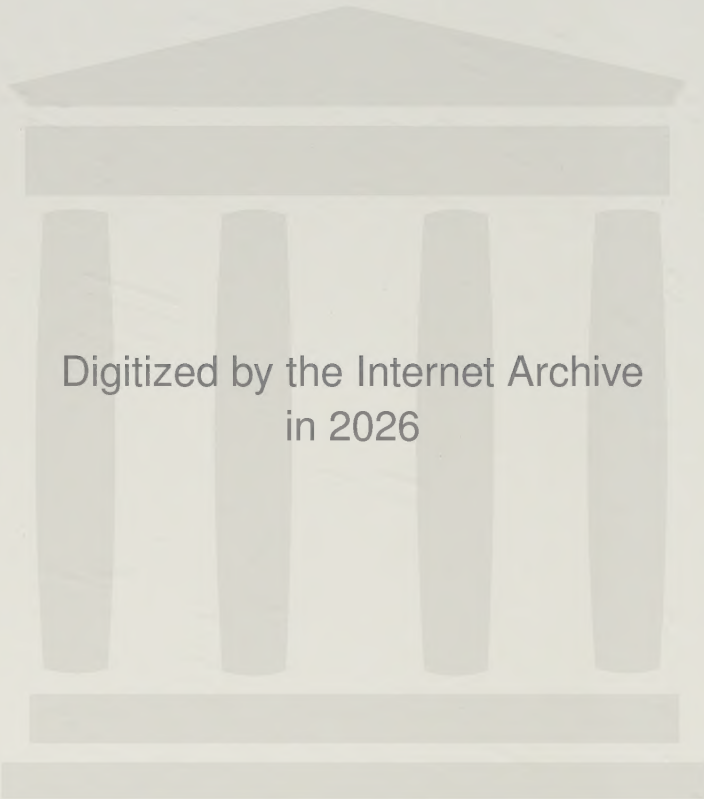
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

Georg Linnartz
aus Eschweiler

1980

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

(Leiter: Prof. Dr. H.P. Wolff)

Alltagsblutdruck vor und nach oraler Gabe
einer durchblutungsfördernden Raubasin-
Dihydroergocristin-Dihydroergotamin-
Kombination

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

Georg Linnartz
aus Eschweiler

Mainz 1979

Dekan: Prof. Dr. med. H. Leithoff
1. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Krönig
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Spitzbarth
Tag der mündlichen Prüfung: 19. März 1980



Herstellung:
Studio Werbung Eschweiler
Luisenstraße 42
5180 Eschweiler

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	5
2. <u>RAUBASIN</u>	
2.1. Abstammung und Chemie	7
2.2. Pharmakologische Wirkungen	8
2.3. Wirkungen des Raubasin	9
2.3.1. Venentonisierung	10
2.3.2. Geänderte Hämodynamik	11
2.4. Dosis-Wirkungs-Beziehung	11
2.5. Herzleistung und durchblutungs- fördernde Therapie	12
2.6. Perorale Anwendung des Raubasin	13
2.7. Stoffwechselbeeinträchtigungen	14
3. <u>MUTTERKORNALKALOIDE</u>	
3.1. Herkunft und Chemie	16
3.2. Kardiovaskuläre Wirkungen	18
3.2.1. Dosis-Wirkungs-Beziehung	19
3.2.2. Vergleich zwischen natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloiden	20
3.3. Wirkungsweise des Dihydroergocristin	20
3.4. Wirkungsweise des Dihydroergotamin	22
3.5. Nebenwirkungen der Mutterkornalkaloide	22
4. <u>KOMBINATIONSPRÄPARAT ZUR THERAPIE VON DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN</u>	23
5. <u>PROBLEMSTELLUNG</u>	25
6. <u>PATIENTEN</u>	27
7. <u>METHODIK</u>	
7.1. Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie	30
7.2. Apparatur	30
7.2.1. Patientenseitiger Teil	30
7.2.2. Empfangs- und Registriereinheit	36
7.3. Punktion und Anschluß an die Meßapparatur	37

	Seite
7.4. Untersuchungsablauf und Beschreibung der "Standardisierten Periode"	38
7.5. Beendigung der Messung	44
7.6. Auswertung der Meßdaten	44
7.6.1. Blutdruckwerte	44
7.6.2. Pulswerte	46
7.6.3. Erarbeitung des Zahlenmaterials	46
8. <u>STATISTIK</u>	
8.1. Elementarstatistik	48
8.2. Teststatistik	48
8.3. Erläuterungen	49
9. <u>ERGEBNISSE</u>	
9.1. Vorbetrachtungen	51
9.2. Standardisierte Perioden	51
9.3. Differenzen zwischen Aktions- und Ruhephasen	58
9.4. Gruppenvergleiche	63
9.5. Orthostase	71
9.5.1. Hämodynamik unter aktiver Orthostase	71
9.5.2. Ergebnisse unter Orthostase	72
10. <u>DISKUSSION</u>	
10.1. Blutdruckwirkungen der Einzelsubstanzen	77
10.2. Steigerung des durchblutungsfördernden Effektes	79
10.3. Tierexperimentelle Untersuchungen zu den Einzelkomponenten und deren Kombination	82
10.4. Diskussion der eigenen Ergebnisse	84
10.5. Klinische Untersuchungen	88
11. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	91
12. <u>TABELLARISCHER ANHANG</u>	
13. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	

1. EINLEITUNG

Periphere arterielle Durchblutungsstörungen nehmen nach den Krankheitsstatistiken der letzten Jahre zu. Definitionsgemäß besteht eine solche Durchblutungsstörung dann, wenn der Sauerstoffbedarf der Gewebe durch die arterielle Zufuhr nicht ausreichend gewährleistet ist. Für diese Minderdurchblutung kommen, neben degenerativen Gefäßerkrankungen, entzündliche Prozesse sowie Gefäßspasmen in Frage. Bei der Regelung der peripheren Blutversorgung sind nervale Impulse und humorale Faktoren beteiligt. Anders als im Koronar- und Hirnkreislauf steht an den peripheren Gefäßen die Steuerung durch das vegetative Nervensystem im Vordergrund. Es ist daher auch bevorzugter Angriffspunkt für pharmakotherapeutische Bemühungen.

Ziel und Grundlage der Pharmakotherapie von arteriellen Durchblutungsstörungen ist eine bessere Versorgung ischämischer Gebiete mit Sauerstoff und Substraten des Energiestoffwechsels und ein besserer Abtransport von Stoffwechselmetaboliten. Die medikamentöse Therapie zielt dabei besonders auf ein vermehrtes Blutangebot (u.a. über eine kollaterale Zirkulation) ab. Da sich Haut- und Muskeldurchblutung unabhängig voneinander verändern können, haben viele Vasodilantien den Nachteil, daß sie vorwiegend zu einer Stromstärkenzunahme in den Hautgefäßen führen, wodurch häufig die Muskeldurchblutung abnimmt (borrowing and lending effect (1), Steal-Phänomen).

Besonders bei stenosierenden Gefäßerkrankungen erfolgen so Verteilungsänderungen zu Ungunsten des durchblutungsgestörten Gewebes (48). Entscheidend für dieses Geschehen ist der absinkende Blutdruck vor dem Strömungshindernis in Folge der Zunahme des Gefäßquerschnittes in nicht erkrankten Gefäßprovinzen. Ein weiterer Faktor ist die generelle Senkung des peripheren Widerstandes. Dies kann bei gleichzeitig abfallendem Blutdruck zu einem verringerten Blutangebot an das Herz und einer konsekutiven Senkung des Minutenvolumens führen.

Entscheidend ist somit, daß trotz Senkung des peripheren Widerstandes das Herzminutenvolumen nicht abnimmt, sondern über eine Tonicierung des Niederdrucksystems aufrechterhalten oder gar erhöht

werden kann.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Problem einer eventuell auftretenden Hypotension unter der Therapie mit einer durchblutungsfördernden Kombinationssubstanz. Diese Kreislaufveränderung würde eine effektive Durchblutungssteigerung in nachgeschalteten Provinzen von krankhaft veränderten Gefäßen ausschließen.

Das untersuchte Kombinationspräparat enthält die vasoaktiven Substanzen Raubasin, Dihydroergocristin und Dihydroergotamin.

In Untersuchungen an insgesamt vierundvierzig Patienten sollte die akute Änderung der Kreislaufparameter systolischer und diastolischer Blutdruck sowie der Pulsfrequenz nach oraler Gabe eines durchblutungsfördernden Kombinationspräparates unter alltäglichen Belastungen festgestellt und somit eine wesentliche Voraussetzung für die systemische Anwendung dieser Substanz beim Menschen überprüft werden.

Zunächst seien die pharmakologischen Erkenntnisse über die Wirkungsweise der Einzelkomponenten des vorgenannten Kombinationspräparates dargelegt. Es schließen sich die Problemstellung, die Besprechung von Patientengut und Methodik sowie die Darlegung der eigenen Ergebnisse und deren Diskussion an.

2. RAUBASIN

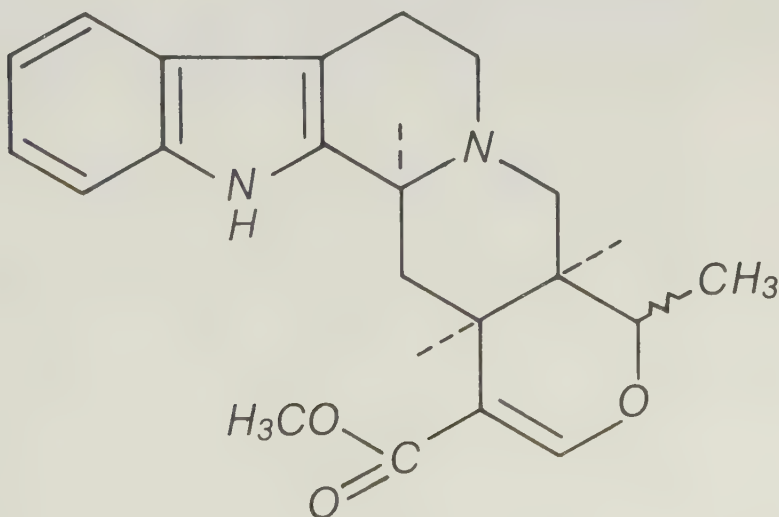
2.1 ABSTAMMUNG UND CHEMIE

Aus den Wurzeln der verschiedenen Arten der Pflanzengattung *Rauwolfia*, die in tropischen und subtropischen Gebieten beheimatet ist, wird eine große Zahl von pharmakologisch wirksamen Alkaloiden gewonnen. Von ihnen sind bis heute mehr als sechzig bekannt. Raubasin ist ein Alkaloid der *Rauwolfia serpentina* Benthii. Synonyma sind Ajmalicin und Delta-Yohimbin. 1953 wurde Raubasin durch HAACK, POPELAK und SPINGLER als Tetrahydroserpentin isoliert. Es zeigt damit chemisch eine enge Verwandtschaft zum bereits länger bekannten Serpentin: Raubasin = Tetrahydroserpentin und Serpentin können durch Hydrierung bzw. Dehydrierung wechselseitig ineinander übergeführt werden.

Molekulargewicht: 352,42

Summenformel: $C_{21}H_{24}N_2O_3$

Strukturformel: siehe Abbildung



Raubasin ($C_{21}H_{24}N_2O_3$)

Von der chemischen Struktur her gehört Raubasin zur Klasse der Indolalkaloide. Zur Gewinnung von großtechnischen Mengen bedient man sich Kulturen von *Vinca rosea*, einer teeähnlichen Pflanze mit einem Raubasingehalt von fünf bis zehn Prozent. Raubasin ist eine schwache Base, in Wasser wenig, in fünfzig Prozent Methanol gut löslich. Pharmakologische Studien zeigten, daß dem Raubasin eigenständige, vornehmlich gefäßaktive Wirkungen zuzuschreiben sind wodurch es sich von anderen Rauwolfiaarten unterscheidet. Auf diese qualitativen Differenzen hat bereits KRONENBERG (29) aufmerksam gemacht. Von POPELAK, SPINGLER und KAISER (38) wurde Raubasin 1955 als Gefäßtherapeutikum erkannt. Tierexperimentelle (10), klinisch-experimentelle (13,17,23) und langjährige klinische Untersuchungen (3,4,32,47) zeigten, daß Raubasin vor allem eine durchblutungsfördernde Wirkung besitzt, was zur Einführung dieser Substanz in die Therapie der peripheren, arteriellen und venösen Durchblutungsstörung Anlaß gab.

2.2. PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNGEN

Es gibt nur wenige Pharmaka, die eine unterschiedliche Gefäßwirkung auf der arteriellen und venösen Seite des Kreislaufs entfalten. Eine entgegengesetzte Gefäßaktivität mit arterieller Dilatation und venöser Konstriktion ist für Histamin, Serotonin und Isoproterenol beschrieben (12) und im folgenden auch für Raubasin zu belegen. Die grundlegenden Erkenntnisse über die Wirkungsweise des Raubasin stammen aus Hunderversuchen (9,10) und sind in vielfältigen Untersuchungen am Menschen von verschiedenen Autoren immer wieder bestätigt worden. Die zunächst geschilderten Effekte auf den venösen Blutfluß, ZVD, Blutdruck und Puls lassen sich nur bei i.v. Applikation und gleichzeitig hoher zeitlicher Auflösung der Meßergebnisse nachweisen. Sie geben jedoch einen interessanten Einblick in die Wirkungsweise des Raubasin.

Innerhalb der ersten Minute nach Injektion spielen sich zuerst auf der venösen Seite Kreislaufreaktionen ab. Dabei kommt es durch einen vermehrten herzwärtsgerichteten venösen Blutfluß in der oberen Hohlvene (10) zu einem kurzzeitigen Anstieg des ZVD (9,10,21). Die

Bilanz zwischen venösem Zufluß und arteriellem Abfluß vom Herzen ist für die ersten Minuten signifikant verschieden. Danach ist die Bilanz wieder ausgeglichen (10).

Mit kurzer Verzögerung zu den initialen Kreislaufveränderungen auf der venösen Seite kommt es auf der arteriellen Seite regelmäßig zu einer Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks unter geringer Verkleinerung der Amplitude und kompensatorischer Zunahme der Pulsfrequenz (17,21). Nach wenigen Minuten stellt sich eine stabile Kreislaufelage ein (9); sie ist konstant nachweisbar und gekennzeichnet durch Blutdruck- und Pulswerte, die sich von der Vorphase nicht signifikant unterscheiden.

2.3 WIRKUNGEN DES RAUBASIN

Die initialen Vorgänge lassen sich auf der venösen Seite als Ausdrück einer venentonisierenden Wirkung des Raubasin deuten, auf der arteriellen Seite sprechen sie für die Folgen einer peripheren Gefäßerweiterung. Die Raubasin-Wirkung innerhalb der Zeit der stabilen Herz-Kreislaufelage läßt folgende Wirkungsweise annehmen (dabei finden sich die initialen Veränderungen als charakterisierende Wirkungen des Raubasin in einer komplexeren Herz-Kreislauf-Reaktion wieder):

1. Raubasin führt zu einer vermehrten Tonisierung des venösen Gefäßsystems durch direkten peripheren Angriff (14). Dabei nimmt die Gefäßelastizität ab (10,11,14,40). Diese Wirkung bedingt eine Verringerung der venösen Kapazität und eine herzwärts gerichtete Mobilisation von venösem Depotblut, was einen Anstieg des Herzminutenvolumen hervorruft.
2. Das Herzminutenvolumen steigt vornehmlich durch Zunahme des Schlagvolumen des Herzens an (10,23,44).
3. Die Schlagfrequenz des Herzens erhöht sich dabei nur sehr gering oder gar nicht (10,17,23).
4. Raubasin senkt den peripheren Widerstand. Durch den in der Peripherie lokalisierten Angriffspunkt des Raubasin kommt es zu einer allgemeinen Gefäßdilatation. Dabei ist neben der alpha-adrenolytischen Wirkung des Raubasin unter Umständen auch an einen direkten peripheren Angriffspunkt der Substanz zu denken.

5. Raubasin selbst hat keine chronotrope bzw. inotrope Herzwirkung (KRONEBERG/DIETMANN) (10). Für die Zunahme des Schlagvolumens muß man im Rahmen physiologischer Regelvorgänge ein vermehrtes Blutangebot annehmen. Den Ort der Blutmobilisation stellt dabei das venöse Gefäßsystem dar. Bedenkt man, daß die venösen extrathorakalen Blutgefäße etwa fünfzig Prozent des gesamten Blutvolumens enthalten, so wird deutlich, daß schon kleine Füllungsänderungen in diesem Bereich (z.B. durch Venentonisierung) Ursache für große Blutverschiebungen sein können. Ein vermehrtes Blutangebot an das Herz wäre jedoch außerdem - neben der Mobilisation von venösem Depotblut - durch eine Änderung der Blutverteilung durch kompensatorische Vasokonstriktion viszeraler oder cutaner Gefäßprovinzen oder aber durch kompensatorische "Abschaltung" arterieller Strombahneinheiten denkbar (17). Für beide Vorgänge gibt es beim Raubasin keinen Anhalt. Eine Einschränkung der viszeralen Durchblutung kommt nach SCHMITT und PIPPIG (44) nicht in Betracht, wie exemplarisch am Beispiel der Leberzirkulation gezeigt werden konnte. Die Hälfte der Versuchspersonen reagierten sogar mit einer Steigerung der Leberdurchblutung entsprechend der Zunahme des Herzminutenvolumens, der Rest zeigte zumindest keinen Abfall.

2.3.1 VENENTONISIERUNG

Die venenkontrahierende Wirkung des Raubasin kommt durch direkten peripheren Angriff zustande (14). Die Dauer und Stärke der Venentonisierung ist beim Menschen dosisabhängig (11), wobei die Ausgangslage des Venentonus eine Rolle spielt: bei niedriger Ausgangslage ist die Tonisierung in der Regel stärker ausgeprägt. Zum anderen scheinen pathologisch veränderte Venenwandteile offenbar nicht in der gleichen Stärke auf das Medikament zu reagieren wie gesunde Venen (11). Des weiteren scheinen graduelle Unterschiede auch bei gesunden Versuchspersonen vorzukommen (40). Dies alles erklärt die unterschiedliche Reaktion von Blutdruck und Puls bei den einzelnen Patienten. Nach Abklingen der tonisierenden Wirkung kommt es zu einem "Rebound-Effekt". Diese Phase der "reaktiven Dilatation" ist unerwünscht.

2.3.2 GEÄNDERTE HÄMODYNAMIK

Die peripheren Widerstandsänderungen am venösen und arteriellen Kreislaufschenkel sind beide streng dosisabhängig und halten etwa gleich lange an. Während der arterielle Tonus abnimmt, kommt es gleichzeitig zu einer Zunahme des venösen Gefäßtonus. Die Bedeutung der entgegengerichteten Tonusänderungen der peripheren Strombahn zeigen sich in der geänderten Hämodynamik unter Raubasin: im Gegensatz zu "reinen Vasodilatoren" bewirkt die von Raubasin verursachte Zunahme des venösen Gefäßtonus und die Verringerung der venösen Kapazität eine Mobilisierung von Blut in Richtung Herz. Entsprechend dem Blutmehrangebot vergrößert das Herz sein Auswurfvolumen durch ein größeres Schlagvolumen; die Herzmehrarbeit ist dabei ökonomisch und ohne zusätzlichen Sauerstoffverbrauch. Die periphere arterielle Strombahn nimmt teils durch die arteriell dilatierende Komponente des Raubasin, teils adaptiv (reflektorisch sinkt bei hohem Herzminutenvolumen der periphere Widerstand) das gesteigerte Herzminutenvolumen auf. Der durch die arterielle Gefäßdilatation drohende Blutdruckabfall wird dabei durch das gesteigerte Herzminutenvolumen abgefangen. Damit erfüllt Raubasin eine wesentliche Voraussetzung an eine durchblutungssteigernde Substanz.

2.4 DOSIS-WIRKUNGS-BEZIEHUNG

Bezüglich der gesamten Vasoaktivität des Raubasin, also sowohl der Venentonisierung als auch der arteriellen Dilatation und Senkung des peripheren Widerstandes, scheint eine direkte Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestehen (12,21). Ebenso scheint es keine "kritische Grenzdosis" zu geben, unterhalb derer keine Durchblutungssteigerung oder sogar eine Verminderung eintreten würde (12). Die Steigerung der Muskeldurchblutung ist abhängig von der Höhe der Raubasindosis (13,17) und läßt eine Dosissteigerung innerhalb der Behandlung von arteriellen Verschlußkrankheiten wünschenswert erscheinen.

Bei der üblichen Dosierung von zwanzig Milligramm kommt es während der Zeit der Wirkungsdauer zu keiner wesentlichen Veränderung von Blutdruck und Puls. Das über die venöse Blutmobilisation gesteig-

gerte Herzminutenvolumen kann den erhöhten peripheren Blutbedarf durch die erweiterte arterielle Strombahn ohne Blutdrucksenkung kompensieren; die periphere Durchblutung nimmt dabei subjektiv an-
genehm zu. Bei einer höheren Raubasindosierung kann das Herzminutenvolumen nicht mehr alleine durch die Zunahme des Schlagvolumens aufrecht erhalten werden, sondern es bedarf zur Erhaltung der Kreislaufhomöostase zusätzlich noch der Frequenzsteigerung (31); der Blutdruck steigt signifikant an. Der ZVD zeigt ein uneinheitliches Verhalten, teilweise erniedrigt er sich (Frage: negativ inotrope Herzwirkung bei höheren Dosierungen (21)?). Die kardiale Belastung durch die enddiastolische Überfüllung der Ventrikel steigt, der Ventrikel leistet im Gegensatz zur Volumenmehrarbeit bei niedriger Raubasindosis jetzt auch noch Frequenz- und Druckmehrarbeit. Ein leistungsfähiges Herz ist unbedingt Voraussetzung und zwingend notwendig. Mit unerwünschten kardialen Nebenwirkungen muß bei hohen Dosen und insuffizientem Herzen gerechnet werden (27).

2.5 HERZLEISTUNG UND DURCHBLUTUNGSFÖRDERNDE THERAPIE

Das vermehrte venöse Blutangebot am Herzen kann unter Umständen zu Problemen führen, da es zu einer Zunahme der Auswurfleistung kommen muß. Das Herz muß zu dieser Leistungssteigerung fähig sein. Ist dies nicht gegeben, dann tritt die direkt dilatierende Raubasinwirkung an den Widerstandsgefäßen in den Vordergrund, und es kommt zum Absinken des arteriellen Blutdruckes, welcher nur durch das gesteigerte Herzminutenvolumen aufrecht gehalten werden kann. Eine latente Herzinsuffizienz kann hierbei manifest werden. Da Durchblutungsstörungen vorwiegend bei älteren Patienten auftreten, ist bei der Therapie in einem gewissen Prozentsatz bei Patienten mit einer latenten oder manifesten Herzinsuffizienz zu rechnen. Deshalb bedürfen solche Patienten vorher einer unterstützenden Therapie mit Glykosiden, wobei es von besonderer Bedeutung ist, daß die Verträglichkeit von Herzglykosiden durch Raubasin nicht verändert wird.

In Untersuchungen zur Herzdynamik am wachen Hund (10) zeigt sich bei Zunahme des Schlagvolumens auch eine Zunahme des intraventrikulären Druckes. Es steigen die Austreibungs- und Relaxationsge-

schwindigkeit an, dies wahrscheinlich in Folge des erhöhten venösen Blutrückstroms. Da der arterielle Mitteldruck gleich bleibt, kommt es vorwiegend zu einer Volumenmehrleistung, nicht dagegen zu einer Frequenzmehrleistung. Diese Umstellung der Herzarbeit ist an sich bereits ökonomisch, denn der Anstieg des myocardialen Sauerstoffverbrauchs ist bei einer Zunahme der Auswurfleistung durch Steigerung des Schlagvolumens geringer als bei einer Zunahme der Auswurfleistung durch Frequenzanstieg. Aus Tierexperimenten ergibt sich weiterhin, daß mit der Zunahme des Herzminutenvolumen auch die Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Myocards der gesteigerten Herzleistung sinnvoll angepaßt ist: die Koronardurchblutung steigt und das koronare Sauerstoffangebot wird über das notwendige Maß hinaus gesteigert, da die arteriokoronarvenöse Sauerstoffdifferenz abnimmt (9).

2.6. PERORALE ANWENDUNG DES RAUBASIN

Für die Untersuchungen des Wirkungsmechanismus des Raubasin hat die i.v.-Applikation bedeutende Einblicke gebracht; für die breite therapeutische Anwendung bringt diese Art der Medikation eher Nachteile mit sich. Fast alle bisher zitierten Autoren haben vergleichbare Raubasindosen langsam i.v. appliziert.

DIETMANN testete die orale Applikation an Hunden und konnte die typischen Kreislaufwirkungen des Raubasin über mehrere Stunden sichern (9). Durch eine neuentwickelte, direkt quantitative Nachweismethode des Raubasin (LÖHR, BARTSCH, (33)) konnte die Resorption nach peroraler Applikation gesichert werden. Die Autoren extrahierten aus Plasma, Harn und Gallenflüssigkeit Raubasin, das peroral an Ratten entsprechend der Qualität des in der Untersuchungssubstanz enthaltenen Alkaloids verabreicht wurde. Dieser Chloroformextrakt wird durch Dünnschichtchromatographie selektiv getrennt, in eine flouoreszierende Verbindung überführt und quantitativ mittels Flouoreszenzmessung bestimmt. Die Untersuchungen ergaben den Nachweis einer schnellen peroralen Resorption und über lange Zeit anhaltende, annähernd konstante Plasmakonzentrationen. Acht Stunden nach einmaliger Applikation ist die Raubasinkonzentration im Plasma nur unwesentlich von den Werten abgewichen, die be-

reits dreißig Minuten bis eine Stunde nach Applikation gefunden wurden. Danach stellt sich ein gleichmäßiger Abfall der Plasmakonzentration ein.

Bezüglich Verstoffwechselung und Ausscheidung des Raubasin ergibt sich folgende Situation: der Anteil des renal ausgeschiedenen unveränderten Raubasin beträgt etwa 0,1 % der oral applizierten Dosis. Der bedeutenste Anteil wird hepatisch größtenteils in metabolisierter Form über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Mit dieser direkten Nachweismethode hat die perorale Dauermedikation eine fundierte Grundlage bekommen. Der Vorteil der oralen Verabreichung liegt neben der angenehmeren Darreichung darin, daß die Wirkung abgeschwächt und nicht so stoßartig einsetzt, wie bei der i.v.-Injektion, trotzdem innerhalb von dreißig Minuten mit einer vollen Wirkkonzentration im Plasma gerechnet werden kann, die über acht Stunden einen annähernd konstanten Plasmaspiegel mit gleichbleibendem therapeutischen Effekt gewährleistet.

2.7 STOFFWECHSELBEEINTRÄCHTIGUNGEN

Bei Patienten mit Durchblutungsstörungen lassen sich häufig sogenannte "kardiovaskuläre Risikofaktoren" nachweisen. Da Diabetes mellitus und Hyperlipidämie mit zu den häufigsten dieser Stoffwechselstörungen gehören, mußte ein eventuell nachteiliger Effekt des Raubasin ausgeschlossen werden.

a) Diabetes mellitus

Raubasin hat keinen nachteiligen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel, auch nicht in hoher Dosierung und unter ungünstigsten Bedingungen (5). Eine günstige Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels wäre sogar denkbar durch die sympathikolytische Aktivität des Alkaloids.

b) Hyperlipidämie

Der Triglyceridspiegel im Serum fällt unter Raubasingabe sogar gering ab; die Lipolyse steigt an, was ebenfalls über die Stimulierung adrenerger Rezeptoren im Fettgewebe denkbar wäre, die die Adenylzyklase stimulieren und damit einen Anstieg des cAMP verursachen (5). Die Glykolyseprodukte Laktat und Pyruvat sin-

ken, was als Ausdruck einer gesteigerten Aufnahme dieser Substanzen in die besser durchblutete Muskulatur zu deuten sein könnte.

c) Herzglykoside

Auf die Wichtigkeit der Tatsache, daß Raubasin die Verträglichkeit von Herzglykosiden nicht verändert, ist schon hingewiesen worden (9).

3. MUTTERKORNALKALOIDE

3.1 HERKUNFT UND CHEMIE

Bei den Mutterkornalkaloiden handelt es sich ebenfalls, wie bei den Rauwolfiaalkaloiden, um eine Substanzgruppe mit komplexer Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System. Die Sekale-Alkaloide stammen vom Pilz *Claviceps purpurea* ab, der auf Getreideähren wächst. Die Geschichte der Sekale-Alkaloide weist über viele Jahrhunderte hinweg Berichte von Massenvergiftungen durch die Verwendung von Mehl aus, das aus mit *Claviceps* befallenem Getreide gewonnen wurde. Durch die massenhafte Aufnahme von natürlichen Mutterkornalkaloiden kam es dann zu den unerwünschten Nebenwirkungen des "Ergotismus"; durch Reiz auf die gesamte glatte Muskulatur im Magen-Darm-Trakt zu Übelkeit und Erbrechen und epigastrischen Schmerzen, durch die arteriospastische Wirkung zu Parästhesien und Gangrän. Im achtzehnten Jahrhundert fand die Substanz Anwendung in der Geburtshilfe.

In der neueren Zeit waren die Mutterkornalkaloide die erstgefundenen alpha-blockierenden Substanzen. DALE demonstrierte an Hand des Ergotamins die Umkehr der Adrenalinwirkung auf den Blutdruck (7). Heute sind neue Wirkungen hinzugetreten, die in ihrer Auswirkung auf das kardiovaskuläre System geschildert werden. Zwischen den einzelnen Substanzen der Mutterkornalkaloide an sich bestehen schon unterschiedliche Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Weitere Veränderungen des Wirkungseffektes lassen sich erzielen, je nachdem, ob es sich um natürliche (genuine) oder hydrogenierte Alkaloide handelt. Zugleich spielt die Dosis der jeweils verabreichten Substanz eine Rolle, da bei einigen Substanzen eine Wirkungsänderung mit steigender Dosis eintritt. Zuletzt lassen sich durch Kombinationen von dihydrierten Mutterkornalkaloiden offenbar neue Wirkungsweisen erzielen, indem erwünschte Effekte erhalten und unerwünschte vermieden werden (22). Neben den veränderten Kreislaufwirkungen konnte durch die Hydrierung auch die Toxizität gegenüber den natürlichen Alkaloiden bedeutend gesenkt werden. Die Hydrierung der Mutterkornalkaloide erfolgt an der Lysergsäure, der für die Substanzgruppe spezifischen Aminosäure. Sie gelang STOLL

1948 für Ergotamin und Ergocristin.

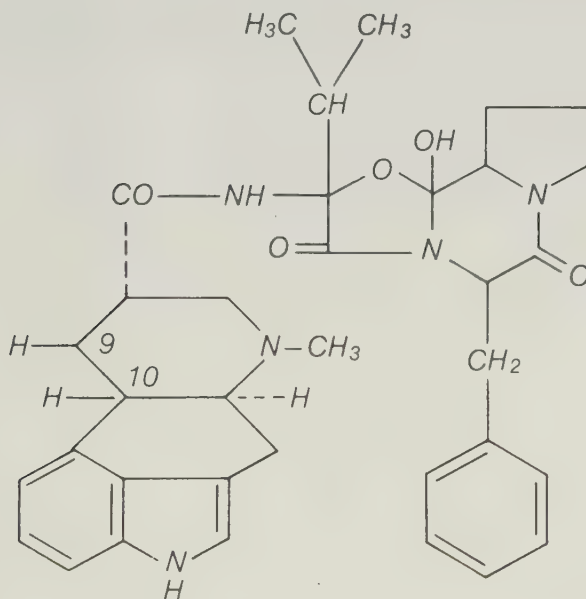
DIHYDROERGOCRISTIN

Chemie: Peptidalkaloid, durch Hydrierung der Doppelbindung zwischen C₉ und C₁₀ des Alkaloids aus dem Basengemisch der Ergotoxingruppe des Mutterkorns gewonnen, erstmals 1937 von STOLL/BURCKHARDT isoliert. Dihydroergocristin ist unlöslich in Wasser, gering löslich in Methanol.

Molekulargewicht: 611,37

Summenformel: C₃₅ H₄₁ N₅ O₅

Strukturformel: siehe Abbildung



Dihydroergocristin (C₃₅ H₄₁ N₅ O₅)

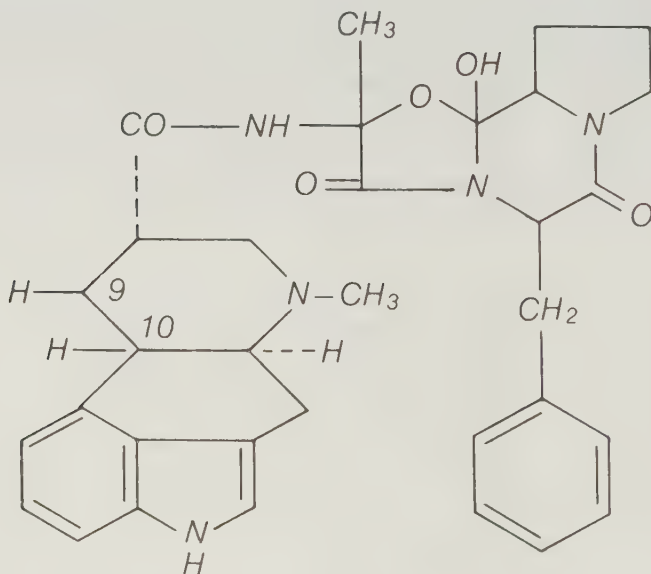
DIHYDROERGOTAMIN

Chemie: Peptidalkaloid, durch Hydrierung der Doppelbindung zwischen C_9 und C_{10} des entsprechenden natürlichen Alkaloids aus *Secale cornutum* gewonnen, erstmals 1918 von STOLL isoliert. Dihydroergotamin ist unlöslich in Wasser, gering löslich in Methanol.

Molekulargewicht: 583,67

Summenformel: $C_{33} H_{37} N_5 O_5$

Strukturformel: siehe Abbildung



Dihydroergotamin ($C_{33} H_{37} N_5 O_5$)

Im folgenden seien für die Mutterkornalkaloide nur die kardiovaskulären Wirkungen beschrieben, da diese Bezug zur Thematik der vorliegenden Arbeit haben.

3.2. KARDIOVASKULÄRE WIRKUNGEN

Bei den natürlichen Mutterkornalkaloiden steht die direkte periphere Vasokonstriktion (mehr postkapillär als präkapillär) mit der Fo

ge eines signifikanten Blutdruckanstieges und den Nebenwirkungen des Ergotismus im Vordergrund (19). Daneben ergibt sich eine geringe alpha-blockierende Aktivität und eine Hemmung der zentralen Kreislaufreflexe. Durch die Dihydrierung des Lysergsäurekerns werden periphere und zentrale Wirkungen der Mutterkornalkaloide verändert. Peripher steigert sich:

1. die alpha- sympatolytische Aktivität; sie hält relativ lange an, ist jedoch in der Wirkungsdauer kürzer als die des Phenoxybenzamins (30).
2. Zugleich vermindert sich die "Intrinsic-Aktivität" an der glatten Muskulatur, eine geringe effektive Vasokonstriktion bleibt jedoch erhalten.
3. Eine Dämpfung des Vasomotorenzentrums scheint die vorwiegende pharmakologische Wirkung der dihydrierten Mutterkornalkaloide darzustellen. Diese zentrale Wirkung ist in ihrer Qualität der des Clonidins ähnlich und entsteht schon bei Dosen, die niedriger sind als die zur Alpha-Blockade notwendigen Mengen. Sie scheint durch direkten Einfluß auf das ZNS und weniger durch eine zentrale Alpha-Blockade zustande zu kommen und äußert sich:
a) durch gesteigerte vagale Aktivität, b) verminderte vasomotorische Aktivität, unter Umständen hervorgerufen durch zentrale Reduktion des Sympathikotonus, c) vermindertes Ansprechen der Baro- und Chemorezeptoren, was die kardiovaskuläre Antwort auf diese Impulse abschwächt (22).

3.2.1. DOSIS-WIRKUNGS-BEZIEHUNG

Bezüglich der Dosierung stehen in niedrigen Dosen die zentrale Dämpfung des Kreislaufzentrums und eine Vasokonstriktion der Kapazitätsgefäße im Vordergrund (30). Therapeutisch wird dies ausgenutzt zur Behandlung der orthostatischen Dysregulation durch mäßige Venentonisierung und Coupierung überschießender Kreislaufreflexe (37). In höheren Dosen kommt es zu einer stärkeren peripheren Vasodilation durch den Einfluß der geänderten zentralen Gefäßregulation und durch die periphere alpha-sympatholytische Wirkung bei gleichzeitiger Reduktion der Pulsfrequenz (30).

3.2.2. VERGLEICH ZWISCHEN NATÜRLICHEN UND DIHYDRIERTEN MUTTERKORNALKALOIDEN

ALKALOIDEN

Vergleicht man die natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide miteinander, so erkennt man deutlich die gewandelte Kreislaufwirkung durch die Dihydrierung der genuinen Alkaloide:

1. die dihydrierten Mutterkornalkaloide senken den zentral gesteuerten Vasomotorentonus stärker als die genuinen Alkaloide.
2. Sie blockieren die peripheren Gefäßrezeptoren gegen sympathisch und adrenerge Reize wesentlich stärker.
3. Die genuinen und die dihydrierten Mutterkornalkaloide hemmen die Kreislaufreflexe in gleicher Weise.
4. Die dihydrierten Mutterkornalkaloide haben im Gegensatz zu den genuinen Alkaloiden nur noch eine abgeschwächte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur (22).

Tab.1: Gegenüberstellung der Wirkungen der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide (zusammengestellt nach Literaturangaben):

	peripher venös (Gefäßkonstriktion)	Peripher arteriell (Gefäßdilatation, alpha-Blockade)	Zentrale Wirkung (Dämpfung von Kreislaufreflexen u.vasomotor.Aktivität)
natürlich	↑ ↑ ↑	↑	↓
dihydriert	↑	↑ ↑ ↑	↓ ↓ ↓

3.3. WIRKUNGSWEISE DES DIHYDROERGOCRISTIN

Das Dihydroergocristin zeigt eine differenzierte Wirkung am arteriellen und venösen Gewebe. Es ist dabei jeweils zu einer Tonisierung und Adrenolyse fähig; welche Wirkung eintritt, hängt einerseits von der primär unterschiedlichen Empfindlichkeit von Venen- und Arterien-gewebe gegenüber dem Dihydroergocristin ab (diese unterschiedliche Empfindlichkeit ist wahrscheinlich den Geweben inhärent), zu anderen spielt die Dosis eine Rolle. Venenabschnitte haben für beide Wirkqualitäten des Dihydroergocristin eine etwa zehnmal größere Empfindlichkeit als die Arterie (bei gleicher Empfindlichkeit bei-

der Gewebe gegenüber Adrenalin und Noradrenalin!). Die Vene gilt als primärer Angriffspunkt für das Dihydroergocristin. Bezüglich der adrenolytischen Wirkung des Dihydroergocristin erweist sich die Vene als zehnmal empfindlicher als die Arterie; die Dosis-Wirkungs-Beziehungen beider Gewebe verlaufen ansonsten parallel. Für die tonisierende Wirkung ist festzustellen, daß in den zur Diskussion stehenden Dosierungen nur die Venenwand anspricht, die Arterienwand dagegen erst bei einer vielfach höheren Dosis. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung verläuft für die Vene sehr steil, für die Arterie dagegen diskrepant nur sehr flach ansteigend.

Demnach kann festgehalten werden, daß am arteriellen Gefäßschenkel vornehmlich die Adrenolyse zur Wirkung kommt, wobei diese Wirkung mit steigender Dosis zunimmt. Im venösen Bereich überwiegt in niedrigen Konzentrationen die Adrenolyse, in höheren Dosierungen tritt die tonisierende Wirkung rasch in den Vordergrund und ist schließlich dominant (15).

Tab.2: Gefäßwirkungen des Dihydroergocristin

Gefäß	Wirkungsqualität	Dosierung	
		niedrig	hoch
Vene	Adrenolyse	++	+++
	Tonisierung	+	+++++
Arterie	Adrenolyse	+	++
	Tonisierung	Ø	+

Die Vene ist für beide Qualitäten (Adrenolyse und Tonisierung) zehnmal empfindlicher als die Arterie. Bezüglich der Adrenolyse verläuft die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Arterie und Vene parallel (!) mit zehnfach höherer Empfindlichkeit für die Vene. Tab. in Anlehnung an (15).

Mit diesen Wirkungen stellt sich das Dihydroergocristin als "reiner Vasodilatator" dar, der durch folgende Situation gekennzeichnet ist: periphere Vasodilatation durch zentrale Änderung der Gefäßregulation und substanz eigene alpha-sympatholytische Aktivität bei unverändertem Herzminutenvolumen und gesenktem arteriellen Mitteldruck. Ein gesteigerter effektiver peripherer Blutfluß ist damit allein nicht möglich.

3.4 WIRKUNGSWEISE DES DIHYDROERGOTAMIN

Dihydroergotamin hat pharmakologisch vorwiegend zwei Angriffspunkte: in der Peripherie wird besonders die glatte Gefäßmuskulatur des venösen Schenkels tonisiert. Daneben besteht eine schwache alpha-sympatholytische Aktivität. Zentral bewirkt Dihydroergotamin über eine Vagusstimulierung eine Senkung der Pulsfrequenz, daneben werden die barorezeptiven Kreislaufreflexe gehemmt (8,22).

Als charakteristische Kreislaufreaktion findet man bei gesunden und hochdruckkranken Patienten unter Dihydroergotamin regelmäßig einen anhaltenden Anstieg des diastolischen arteriellen Drucks und des venösen Drucks, was als deutliche vasokonstriktorische Komponente des Dihydroergotamins gedeutet werden kann (22).

Der venentonisierende Effekt ließ sich außerdem mit der Venenverschlußplethysmographie bestätigen (41). Die tonisierende Wirkung kann unter Umständen durch die übergeordneten sedativen und gefäßtonussenkenden Effekte überdeckt werden (22).

3.5 NEBENWIRKUNGEN DER MUTTERKORNALKALOIDE

Auf die Nebenwirkungen der genuinen Alkaloide wurde schon hingewiesen, ebenso darauf, daß die Nebenwirkungen und insbesondere die Toxizität durch die Hydrierung erheblich reduziert werden konnten (30). Folgende Nebenwirkungen sind denkbar, gehören jedoch zu seltenen Erscheinungen:

durch Reize auf die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Traktes kann Unwohlsein ausgelöst werden; durch eine zu starke Vagusstimulation könnte sich eine zentral ausgelöste Bradykardie ergeben; die zentrale Sedation könnte bei entsprechender individuell verstärkter Ansprechbarkeit zu Müdigkeit führen; der Einfluß von Anästhetika und Barbituraten wird erhöht; eine vasokonstriktorische Beeinflussung der Koronararterien scheint bei hochdosierter dihydrierter Alkaloidgabe möglich zu sein.

4. KOMBINATIONSPRÄPARAT ZUR THERAPIE VON DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN

Gefäßerweiternde Pharmaka mit systemischer Wirkung greifen nicht selektiv z.B. an peripheren, zerebralen oder koronaren Gefäßen an, sondern erweitern alle reagiblen Gefäße entsprechend ihrem Wirkungsmechanismus (45). Das Hauptproblem der medikamentös induzierten Durchblutungssteigerung stellt sich für einen "reinen Vasodilatator" mit peripherem Angriff an den arteriellen Widerstandsgefäßen wie folgt dar (10): durch die Medikation wird die Peripherie eröffnet; dabei besteht die Gefahr des systemischen Blutdruckabfalls mit Verminderung des Perfusionsdruckes in den abhängigen Gefäßgebieten. Da auf eine medikamentöse Gefäßweitstellung "gesunde" Gefäßwände in stärkerem Maße ansprechen als krankhaft veränderte, werden Gewebsbezirke mit gesunden Gefäßen vermehrt durchblutet und entziehen damit Gewebebezirken mit krankhaften Gefäßprovinzen den ohnehin reduzierten Blutfluß über die Kollateralperfusion, die durch den Druckgradient zwischen noch gesunden und poststenotischen Gefäßen aufrechterhalten wird (Steal-Phänomen).

Eine gleichermaßen unerwünschte Blutumverteilung bewirkt ein systemischer Blutdruckabfall. Durch die Senkung des arteriellen Mitteldruckes kommt es zur Erregung der Barorezeptoren, welche reflektorisches eine Erhöhung der Herzfrequenz bewirken. Dies kann eine Steigerung des Herzminutenvolumens herbeiführen.

Das erhöhte Herzminutenvolumen kann jedoch nur so lange aufrecht erhalten bleiben, wie die Erregung der Barorezeptoren infolge der Blutdrucksenkung anhält. Die Steigerung der zirkulierenden Blutmenge setzt also die Senkung des arteriellen Mitteldruckes voraus! Theoretisch würde die Steigerung des Sympathikotonus, die hier durch eine Frequenzsteigerung zum Ausdruck kommt, auch zu einer Venentonisierung führen. Diese bleibt in der Regel leider aus, denn die Vasodilatoren selbst führen auch zu einer venösen Dilatation.

Die Steigerung des Herzminutenvolumen ist auch die Hauptwirkung des Raubasin. Sie kommt jedoch im Gegensatz zum eben geschilderten Wirkungsmechanismus über eine Mobilisierung von venösem Depotblut durch eine Venentonisierung zustande, welche dann über eine Steigerung des Schlagvolumen zu einer Zunahme des Herzminutenvolumen

führt. Zugleich besitzt Raubasin eine arteriell dilatierende Komponente. Die dadurch eröffnete Gefäßperipherie kann somit das gesteigerte Herzminutenvolumen ohne wesentliche Blutdruckänderung aufnehmen, ohne daß primär die Barorezeptoren im Sinne eines Entlastungsreflexes ansprechen (10). Da zugleich der arterielle Mitteldruck im wesentlichen konstant bleibt, ergibt sich jetzt eine effektive Mehrdurchblutung in der Peripherie. Am Herzen kommt es trotz der erhöhten Volumenarbeit nur zu einer geringen Mehrbelastung, die ebenfalls im Gegensatz zu der stärkeren Frequenzbelastung steht. Strebt man nun eine weitere Steigerung des durchblutungsfördernden Effektes von Raubasin durch höhere Dosierung an, so konnte gezeigt werden, daß man dabei den günstigen Wirkungsbereich des Raubasin verläßt. Trotz weiter ansteigender peripherer Durchblutung muß man ungünstigere Wirkungen in Kauf nehmen, die unter Alltagsbedingungen einer Dauertherapie im Wege stehen könnten (27). Je eindeutiger nämlich eine vasodilatierende Substanz wirksam ist, um so deutlicher können reflektorische Auswirkungen auf das gesamte Herz-Kreislauf-System zu Tage treten und dabei den Charakter unerwünschter Nebenwirkungen annehmen.

Eine Steigerung der Durchblutung könnte jedoch durch eine Kombination von gefäßaktiven Substanzen erreicht werden, die jeweils die Forderungen nach peripherer Gefäßerweiterung, Aufrechterhaltung des Tonus im arteriellen Schenkel und Förderung bzw. Konstanterhaltung des Herzminutenvolumen zu erfüllen vermögen.

Der Sinn eines solchen Kombinationspräparates liegt darin, eine Durchblutungssteigerung über das Ausmaß der Einzelsubstanzen hinaus zu erreichen, ohne dabei die unerwünschten Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen (wie sie in höheren Dosierungen auftreten) in Kauf nehmen zu müssen.

In der hier getesteten Kombination sind die Wirkstoffe Raubasin, Dihydroergocristin und Dihydroergotamin in einem quantitativen Verhältnis von vierzig zu vier zu eins enthalten und werden in einem Milliliter entsprechend dreißig Tropfen in folgender Dosierung angeboten: Raubasin = 8 mg, Dihydroergocristin = 0,8 mg, Dihydroergotamin = 0,2 mg.

5. PROBLEMSTELLUNG

Da ein ausreichend hoher Perfusionsdruck zur Durchströmung krankhafter Gefäßstrecken erhalten bleiben sollte, ist die Prämisse für jedes durchblutungsfördernde Präparat die Aufrechterhaltung des individuellen Blutdruckprofils unter der Therapie. Bei gefäßkranken Patienten besteht der hauptsächliche Reiz für die Eröffnung und Neubildung von Kollateralen in hohen Druckgradienten entlang von Gefäßstenosen und großen Scherspannungskräften an den Kapillarendothelien, die besonders durch einen beschleunigten Blutstrom in den präformierten arteriellen Anastomosen entstehen (24). Für diesen Druckgradienten ist ebenfalls wieder eine entsprechende "vis a tergo" zu fordern, die nur über ein adäquates Blutdruckniveau zur Verfügung zu stellen ist. Für gefäßkranke Patienten stellt das Kollateraltraining letztlich die einzige konservative Therapiemöglichkeit ihres chronisch arteriellen Gefäßleidens dar.

Nach JAHNECKE (24) besteht in einem Gehtraining unter gleichzeitiger medikamentöser Therapie mit Vasodilantien ein optimales Training zur Ausbildung des Kollateralkreislaufs, da der zusätzliche erhöhte Anfall von Stoffwechselprodukten der trainierten Muskulatur den medikamentösen Effekt noch verstärken kann. Sollte es zu Blutumverteilungen im Rahmen eines Steal-Phänomens im obigen Sinne kommen, so kommt der gesteigerten Hautgefäßdurchblutung im Zusammenhang mit der Linderung von Ruheschmerzen ebenfalls eine Bedeutung zu. Sie motiviert durch Nachlassen der Schmerzen den Patienten oftmals erst zu einem Training.

Für den gefäßkranken Patienten stellt die schmerzarme körperliche Belastbarkeit der durchblutungsgestörten Extremität unter Alltagsbedingungen das Therapieziel dar. Dabei darf die unter Umständen therapeutisch bedingte Hypotension durch die medikamentöse periphere Gefäßweitstellung jedoch nicht soweit gehen, daß Unlust und Müdigkeit das Wohlbefinden beeinträchtigen und motorische Aktivitäten behindern. Dies kann insbesondere bei älteren Menschen durch den eventuell auch cerebralen Blutdruckabfall hervorgerufen werden. Die Kombinationssubstanz wurde demzufolge auf die akute Beeinflussung des Herz-Kreislauf-Systems unter Alltagsbedingungen hin untersucht mit spezieller Beachtung eventueller kardiovaskulärer Ne-

benwirkungen, die die therapeutische Anwendung unter Alltagsbedingungen limitieren könnten.

Die Untersuchung erfolgte durch telemetrische Übertragung der direkt blutig gemessenen Kreislaufparameter mittels der "Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie" über eine Untersuchungsdauer von zwei Stunden nach peroraler Substanzgabe.

Durch Untersuchungen von KRÖNIG konnte neben der diurnalen Blutdruckrhythmik ein unterschiedlicher Zugewinn von Blutdrucksteigerungen auf Belastungen hin gesichert werden, die in Abhängigkeit vom Tageszeitpunkt unterschiedlich hoch ausfallen (28). Deshalb wird für die vorliegende Untersuchungsserie ein Tageszeitraum mit möglichst geringen spontanphysiologischen Blutdruckschwankungen festgelegt. Für Blutdruckgesunde als auch Hochdruckkranke aller WHO-Stadien liegt ein solcher Zeitraum von 11.00 bis 16.00 Uhr (28).

Unterstellt man der Kombinationssubstanz einen hypotensiven Effekt, so wird dieser bei Hochdruckkranken deutlicher als bei Blutdruckgesunden zu Tage treten, da Hochdruckkranke besonders sensibel auf blutdrucksenkende Medikamente reagieren. Um eventuell bestehende zusätzliche Einflüsse des Präparates auf die Kreislaufparameter durch Antihypertonika zu eruieren, wurde die Gruppe der Hochdruckkranken in unbehandelte und behandelte Hochdruckkranke aufgeteilt. Da zudem bekanntermaßen arterielle Verschußkrankheiten besonders häufig bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren - und dabei an der Spitze die arterielle Hypertonie - auftreten, war ein weiterer Grund für die Einbeziehung von Hochdruckkranken als Probanden, daß Sie als Patientengruppe bei der Medikation mit der Untersuchungssubstanz häufiger anzutreffen sein werden.

6. P A T I E N T E N

Allgemein bestanden für die Auswahl der Probanden keine spezifischen Kriterien. Limitierende Faktoren von Seiten des Geschlechts oder Körpergewichts bestanden nicht; es wurde lediglich angestrebt, in den Gruppen gleichviele männliche und weibliche Patienten aufzunehmen, was sich jedoch aus verschiedensten Gründen nicht erreichen ließ. Das Alter der Patienten sollte zwischen fünfunddreißig und sechzig Jahren liegen.

Gemäß der Problemstellung wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt: untersucht wurden sechzehn blutdruckgesunde Patienten, dreizehn unbehandelte Hochdruckkranke und fünfzehn behandelte Hochdruckkranke.

Die Hochdruckkranken der verschiedenen Schweregrade waren zur Erst- bzw. Neueinstellung ihrer antihypertensiven Medikation stationär in Behandlung. Die Diagnose der Hypertonie und die Einteilung gemäß den Schweregraden nach den WHO-Kriterien wurde durch die Synopsis folgender klinischer Parameter vollzogen: Blutdruckmessung mit Nachweis von mindestens drei indirekten Gelegenheitsblutdruckwerten größer oder gleich 160/95 mm Hg; EKG; Röntgenuntersuchung (mit eventuellen Zeichen einer Linksherzhypertrophie); augenärztliche Fundoskopie; eventuell anamnestisch manifester Organschaden (z.B. Myocardinfarkt, Apoplex, Niereninsuffizienz).

Für die unbehandelten Hochdruckkranken galt - sofern sie nicht primär unbehandelt waren - ein zehntägiges antihypertensivafreies Intervall vor Beginn der Untersuchung als ausreichend. Eine eventuell vorausgegangene Digitalisierung der Hochdruckkranken wurde in gleicher Weise fortgeführt.

Die blutdruckgesunden Patienten waren wegen Abklärung anderer internistischer Krankheiten entweder ebenfalls stationär oder ambulant in Behandlung. Bei ihnen wurden die o.g. Untersuchungen unter anderem zum Ausschluß einer Hypertonie durchgeführt. In Beziehung auf die Zahl der untersuchten Patienten, die Geschlechterverteilung und die Einteilung gemäß den Hypertonieschweregraden der WHO ergaben sich folgende Gruppierungen:

Gruppe A:

n = 16 blutdruckgesunde Patienten

12 männlich, 4 weiblich

Repräsentation von 74 % der Grundgesamtheit aller Blutdruckgesunden bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit.

Gruppe B:

n = 13 unbehandelte Hochdruckkranke

7 männlich, 6 weiblich

WHO I : n = 3

WHO II : n = 10

WHO III : n = -

Repräsentation von etwa 68 % der Grundgesamtheit bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit.

Gruppe C:

n = 15 behandelte Hochdruckkranke

9 männlich, 6 weiblich

WHO I : n = 1

WHO II : n = 9

WHO II/III : n = 2

WHO III : n = 3

Repräsentation von etwa 72 % der Grundgesamtheit bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit.

Die Fallzahlen in jeder Gruppe blieben über die ganze Dauer des Untersuchungsprogramms konstant, d.h. es fielen in keiner Gruppe Probanden aus.

Die Tabelle 3 kennzeichnet die Patientengruppen näher bezüglich Alter, Körpergröße und -gewicht sowie den Aufnahmeblutdruckwerten. Dabei werden die arithmetischen Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$) sowie die oberen und unteren Grenzen (min,max) der jeweiligen Parameter aufgezeigt.

Tab. 3: Aufschlüsselung der Patientengruppen bezüglich Alter, Körpergewicht und -größe und Aufnahmeblutdruckwerten. Weitere Angaben siehe im Text.

GRUPPE	N	MERKMAL	$\bar{x}$	$S\bar{x}$	min	max
A	16	ALTER (JAHRE)	46,25	2,39	25	61
B	13		42,31	2,46	27	56
C	15		51,93	2,51	35	70
A	16	GRÖSSE (CM)	171,56	2,34	152	188
B	13		168,69	1,83	157	178
C	15		167,00	1,75	150	177
A	16	GEWICHT (KG)	71,69	2,59	50	92
B	13		73,38	4,33	49	103
C	15		79,67	3,61	58	111
A	16	AUFNAHME BLUTDRUCK LIEGEND SYSTOLISCH	133,00	4,60	105	180
B	13		190,23	11,44	140	265
C	15		191,67	8,55	145	265
A	16	AUFNAHMEBLUTDRUCK LIEGEND DIASTOLISCH	84,06	3,33	60	120
B	13		113,77	6,01	80	150
C	15		118,27	3,99	100	150

7. METHODIK

7.1. MIKROKATHETER-BLUTDRUCKTELEMETRIE

Die Untersuchungen wurden einheitlich mit der von KRÖNIG et al entwickelten Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie durchgeführt, die sich von der Problemstellung her anbietet, da hier der Patient nicht an eine stationäre Meßeinheit gebunden ist (26). Die Untersuchungsmethode besteht in der fortlaufenden intraarteriellen Blutdruckregistrierung durch einen Druckwandler und die drahtlose Übertragung dieser Blutdruck- und Pulswerte bei sich frei bewegenden Patienten über einen patientenseitigen Sender zu einer stationären Empfangs- und Registriereinheit.

Im Gegensatz zur indirekten Methode der Blutdruckmessung mittels Manschette und Auskultation der KOROTKOFFschen Geräusche ist die direkte Methode unabhängig von bewegungsbedingten Störungen. Zudem kann die Blutdruckamplitude jeder einzelnen Herzaktion exakt und kontinuierlich registriert werden. Die Messungen mit der Mikrokatheter-Methode erfolgen in Anlehnung an GRANDJEAN (20) über die Arteria brachialis, was nur zu einer geringen Belästigung des Probanden bei maximaler Bewegungsfreiheit auch des Armes führt.

Die Telemetrie mit direkter Wiedergabe der Originaldaten eines nicht "ortsgebundenen" Patienten besitzt zudem den Vorteil der ständigen Observierbarkeit der Kreislaufparameter des Probanden von der stationären Empfangseinheit aus, was insbesondere bei klinisch-pharmakologischen Untersuchungen ein zusätzliches Sicherheitsmoment darstellt.

7.2. APPARATUR ZUR BLUTDRUCKTELEMETRIE

7.2.1. PATIENTENSEITIGER TEIL

Der patientenseitige Teil der Apparatur ist in Abbildung 1 gezeigt und besteht aus einem Modulator, einem Hochfrequenzsender, einer elektrischen Eichvorrichtung des Druckaufnehmers sowie einer Infusionsflasche mit Druckmanschette zur kontinuierlichen Druckgegen-spülung. Diese Bestandteile sind während der Messung in einer Tra-

getasche untergebracht. Außerdem führt ein Infusionsbesteck mit außen sichtbarem Tropfglas mit Spülleitung und Reduzierventil sowie der elektrischen Verkabelung des Druckaufnehmers aus der Tragetasche hinaus. Beide Leitungen sind intermittierend aneinander fixiert. Das Manometer der Druckmanschette ist ebenfalls von außen sichtbar unmittelbar unterhalb der Tragetasche angebracht. Kabel und Spülleitung werden über ein längeres freies Stück dem Arm des Patienten zugeführt. Die Längen sind so gewählt, daß sie dem Patienten eine größere Armfreiheit gewähren. Die Abbildung 2 zeigt einen Patienten mit umhängender Schultertasche.

Am Patientenarm erfolgt der Anschluß des STATHAM-Elementes über einen Druckdom auf ein Plastiküberleitungsstück, welches die Verbindung zur intraarteriellen Verweilkanüle herstellt. Die Druckspülleitung mündet - vom Druckdom überdeckt - seitlich neben der druckaufnehmenden STATHAM-Membran.

Als intraarterielle Verweilkanüle bewährte sich die sogenannte "Intranüle" (VYGON). Diese Kanüle besteht aus einem relativ starrwandigen Kunststoff und einer innenliegenden Hohlstahlnadel für die eigentliche Punktion. Sie wird mittels SELDINGER-Technik in die Arteria brachialis vorgeschoben und nach Entfernen der Nadel dort fixiert. Die verwendete Größe (Nr. 112,12) mißt 120 x 1,2 x 0,8 mm für Länge, äußeren und inneren Durchmesser.

An die "Intranüle" schließt sich über Luerlock-Verbindung ein fünfzig Zentimeter langes Plastiküberleitungsstück ("Lectrocath" VYGON) mit einem lichten Durchmesser von 1,0 mm an.

Es folgt, wiederum über eine Luerlock-Verbindung, der Druckdom mit Dreiweghahn aus durchsichtigem Kunststoff, der mit dem eigentlichen STATHAM-Element unmittelbar verbunden ist.

Von diesem STATHAM-Element geht eine längere elektrische Verkabelung aus, die teilweise am Patientenarm befestigt wird und zu der Modulator- und Sendeeinheit in der Tragetasche führt. Die Abbildung 3 zeigt das Punktionsbesteck und die folgenden Leitungen wie im Text beschrieben. Ein direkter Anschluß des Druckaufnehmers an die intraarterielle Verweilkanüle ist aus meßtechnischen Gründen nicht möglich. Den eigentlichen Druckaufnehmer stellt das STATHAM-ELEMENT (P 37 B) als heute bei Kreislaufuntersuchungen gebräuchlichstem

elektromechanischen Wandler dar. Sein Prinzip beruht darauf, daß eine Druckbelastung und damit Auslenkung der Membran aus der Nulllage zu einer Änderung der elektrischen Widerstände im Druckaufnehmer führt, welche druckproportionale Spannungsänderungen hervorrufen. Diese modulieren eine Trägerfrequenz entsprechend dem Spannungsverlauf des Meßsignals in einer "Modulator-Einheit". Dieses modulierte Meßsignal wird auf einen Hochfrequenzsender - Einkanal - Telemetrie - Sender, Fa. HELIGE - überspielt. Die Stromversorgung von Modulator- und Sendeeinheit geschieht über Nickel-Cadmium-Zellen und gestattet eine kontinuierliche Messung über zwölf bis vierzehn Stunden; danach ist eine Wiederaufladung über ein Netzteil erforderlich. Die Sendeleistung reicht in bebautem Gelände über eine Entfernung von zwei- bis dreihundert Meter. Eine Eichung des Druckaufnehmers ist über eine elektrische Druckeichvorrichtung vor Eingang der Verkabelung in die Modulatoreinheit möglich. Die Eichung wird vor Beginn der exakt auszuwertenden Meßphase vorgenommen.

Parallel zur Verkabelung des Druckaufnehmers ist seitlich eine Plastikspüleleitung zur kontinuierlichen Druckgegenspülung mitgeführt, die von einer Plastikinfusionsflasche mit herkömmlichem Infusionssystem ausgehend neben der druckaufnehmenden STATHAM-Membran einmündet. Da über die "Intranüle" eine Verbindung des arteriellen Gefäßsystems zum Druckaufnehmer hergestellt ist, muß dieses Systemstück von einströmendem Blut freigespült werden. Dadurch sollen Ablagerungen von Blutgerinnseln auf und um die druckaufnehmende Membran vermieden werden. Dies würde eine Veränderung der physikalischen Eigenschaften des druckaufnehmenden Systems und damit Verfälschung der Meßergebnisse und im Endeffekt die drohende Verstopfung durch geronnenes Blut bedeuten. Aus diesem Grund erfolgt eine kontinuierliche Druckgegenspülung mit heparinisierte physiologische Kochsalzlösung (10 000 E LIQUEMIN / L).

Die Druckspüleleitung wird patientenfern durch ein automatisches Reduzierventil ("Intraflow" Fa. SORENSEN) unterbrochen, welches eine konstante Spüleleistung von 3,0 ml pro Stunde garantiert; dies bedeutet eine Tropfgeschwindigkeit der Spülflüssigkeit von etwa vier Tropfen pro Minute und reicht aus, den Blutrückstrom auch unter körperlicher Aktivität zu verhindern. Eine Beeinträchtigung der

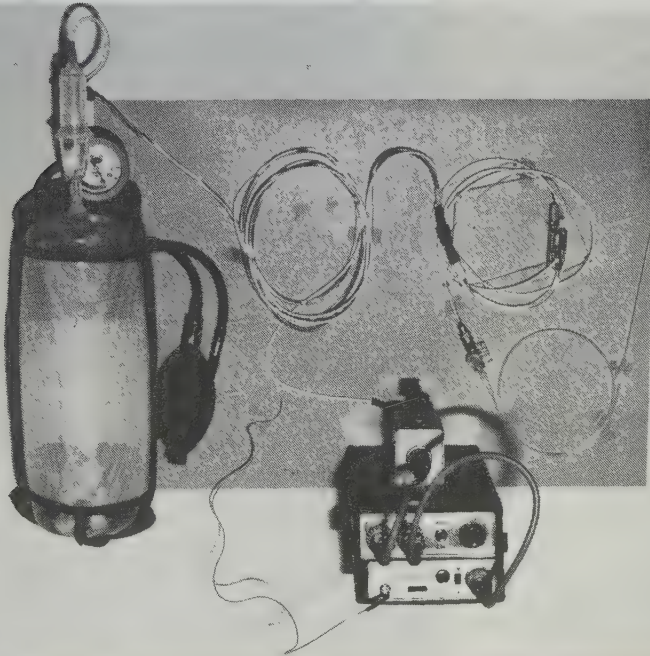


Abb. 1: Patientenseitige Apparatur zur Mikrokatheter-
Blutdrucktelemetrie; v.l.n.r.: intraarterieller
Katheter, Überleitungsstück, Druckaufnehmer,
Verkabelung mit Spülventil, (dahinter:)
Modulator Sendereinheit mit flexibler Antenne,
(rechts:) Druckinfusion.

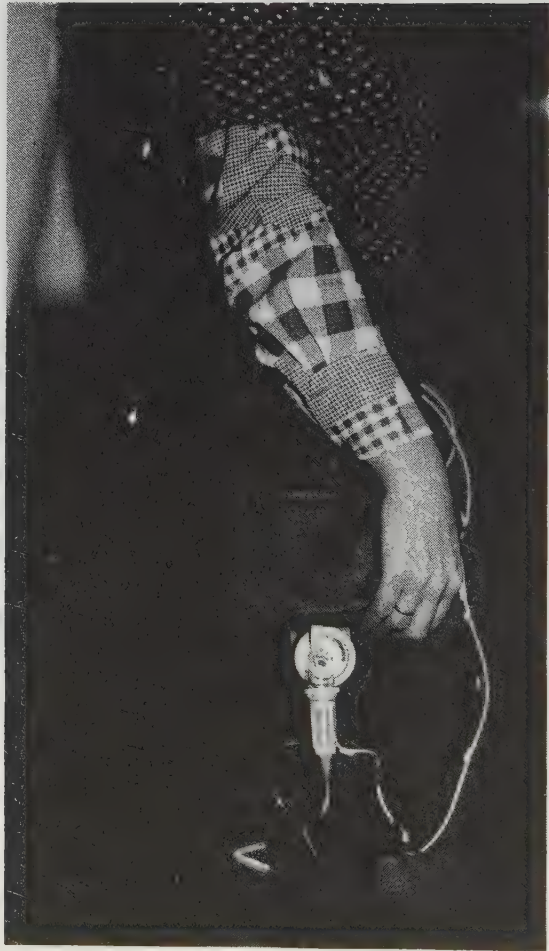


Abb. 2: Schulter-Tragetasche bestückt mit patientenseitiger Apparatur (aus Abb.1). Die Leitung zur Druckgegenspülung wird zusammen mit der elektrischen Verkabelung nach unten herausgeführt; des weiteren sind der Handballon zur Insufflation der Druckmanschette und die flexible Antenne (um einen Tragriemen gewickelt) zu erkennen.

Meßwerte tritt durch diese geringe Tropfenzahl nicht ein. Dieses Reduzierventil ist im rechten oberen Bildteil der Abbildung 3 zu sehen. Daneben besteht über einen Seitenweg des Ventils die Möglichkeit - durch Zug an einem Gummistöpsel - die Spülleistung kurzfristig auf die maximale Durchflußkapazität des abhängigen Leitungssystems zu erhöhen (sog. "Rapidspülung"). Dies wirkt rechtzeitig einer eventuell drohenden Verstopfung des intraarteriellen Katheters durch zurücktretendes Blut entgegen, welches im Überleitungsstück schon vor Erreichen des STATHAM-Elementes sichtbar wird.

Da der Blutrückstrom unter dem arteriellen Systemdruck erfolgen würde, muß die Druckgegenspülung den arteriellen Blutdruck übersteigen, was mit einem Gegendruck von 300 mm Hg wohl über das Maß der physiologischen Druckwerte hinaus jederzeit möglich ist. Dieser Gegendruck wird erzeugt, indem eine Plastikinfusionsflasche - die als Vorratsflasche für die Gegenspülung mit in der Tragetasche untergebracht ist - durch eine aufblasbare Manschette mit manometrischer Anzeige umschlossen ("Pressure Infusor" Fa. FENWAL) und auf den Druck von 300 mm Hg komprimiert wird. Der Manschettendruck kann über ein Manometer jederzeit kontrolliert und bei Abfall über einen Handballon wieder hergestellt werden. Bei der geringen Menge Spülflüssigkeit pro Zeiteinheit ist eine Korrektur des Manschettedrucks nur etwa alle drei bis vier Stunden erforderlich.

Als Infusionsflasche bewährte sich die "STEROFUNDIN-B" Plastikflasche (Fa. BRAUN-Melsungen) (1000 ml + 10 000 E LIQUEMIN), da der Ansatz dieser Flaschen zum Infusionsbesteck hin einen auch unter Druckbedingungen dichten Verschuß garantiert. Ferner reicht die Menge von 1000 ml Spülflüssigkeit selbst bei mehrfachen Rapidspülungen voll aus.

Der Proband trägt während der Messung die Tragetasche entweder über einen Schulterriemen oder hängt sie frei z.B. an einem Infusionsständer auf. Die Tasche wiegt voll bestückt etwa 4,5 kg. Durch die längeren Leitungswege sind ihm beidseitige Hand- und Armbewegungen möglich, zumal der Aktionsradius des punktierten Armes durch Verwendung der Plastikverweilkanüle nur wenig beeinträchtigt ist. Der limitierende Faktor - meist bei Beugung im Ellbogengelenk über

90° - ist im "Abknicken" des intraarteriellen Katheters und damit Unterbrechung oder fehlerhafter Aufzeichnung der Blutdruckkurve zu sehen. Deshalb wird die Bewegungsfreiheit des Armes unmittelbar nach Anschluß der Apparatur unter genauer Beobachtung der Druckkurve am Registriergerät erprobt. Der Proband wird darauf hingewiesen, dann eventuell sichtbare Bewegungsgrenzen zu beachten, meist ein "Hinter-den-Kopf-legen" des Armes zu vermeiden.

7.2.2. EMPFANGS- UND REGISTRIEREINHEIT

Die stationäre Empfangseinheit wird in Abbildung 4 gezeigt und besteht aus dem eigentlichen Empfänger des Hochfrequenzsignals und dem Demodulator, der das ursprüngliche Meßsignal an Sichtgeräte für Blutdruck- und Pulsanzeige (Scheitelwertmesser für systolischen und diastolischen Druck sowie eine Direktanzeige für die Pulsfrequenz) abgibt. Ferner gehen Verbindungen an die Schreibereinheit und zu einem Magnetbandgerät ab. Als Registriergerät wurde ein Vier-Kanal-Hebel-Schnellschreiber ("Heloscriptor" Fa. HELLIGE) verwendet, der bei der Untersuchung den Blutdruck- und Pulsfrequenzkanal bis zur maximalen Breite ausnutzte. Im Blutdruckbereich von 0 - 300 mm Hg entsprach somit 1 mm auf dem Registrierpapier einem Druck von 5 mm Hg, bei der Pulsfrequenz entsprach 1 mm 5 Schlägen/min. Der Frequenzumfang des Schreibers von 50 - 100 Hz reichte zu einer exakten Aufzeichnung des biologischen Meßsignals mit einer maximalen Frequenz von 20 - 25 Hz bei weitem aus.

Der Papiervorschub des Schreibers wurde mit 0,5 mm/sec. so gewählt, daß dabei in normalen Pulsfrequenzbereichen noch eben eine Abgrenzung jeder einzelnen Blutdruckwelle möglich ist und doch insgesamt das bandförmige Bild des Blutdruckverlaufs in Erscheinung tritt. In vierundzwanzig Stunden werden dabei 43,2 m Registrierpapier verbraucht. Das chemisch vorbehandelte, thermosensitive Registrierpapier (HELLIGE-Markant) ergibt eine befriedigende Kontrastdarstellung der Kurven.

7.3. PUNKTION UND ANSCHLUSS AN DIE MESSAPPARATUR

Der Anschluß an die tragbare Meßapparatur mit Punktion der Arteria brachialis erfolgte für alle Patienten am Untersuchungstag morgens zwischen neun und zehn Uhr. Somit konnten sich die Probanden bis zum eigentlichen Beginn der Untersuchung gegen dreizehn Uhr etwa drei Stunden lang an die Meßapparatur gewöhnen. In dieser Zeit gingen sie auf ihren Stationen dem Kliniksalldtag nach oder aber spazierten im Sendebereich im Klinikum. Alle Patienten hatten wie gewohnt ein Mittagessen eingenommen, insbesondere auch, um die Resorptionsbedingungen für die perorale Medikamentengabe zu vereinheitlichen.

Die Punktion der Arteria brachialis verlief im Einzelnen wie folgt: am liegenden Patienten wurde bei leichter Außenrotation des gestreckten Armes der Verlauf der Arteria brachialis im Cubitalgebiet palpatorisch ermittelt und entsprechend angezeichnet. Nach Hautdesinfektion und Setzen einer Lokalanästhesie erfolgte eine probatorische Punktion der Einstichstelle mit einer "Blutentnahmekanüle", um den Durchtritt des Verweilkatheters durch die Haut zu erleichtern. Sodann wurde die Arterie mit der "Intranüle" punktiert, der Plastikteil unter leicht drehender Bewegung über die Spitze der Hohlstahlnadel hinaus in die Arterie herzwärts vorgeschoben und die Hohlstahlnadel entfernt. Danach kann unmittelbar der Anschluß an das mit heparinisierter Kochsalzlösung gefüllte Übertragungssystem erfolgen und die Aufzeichnung des intraarteriellen Druckes beginnen. Die Einstichstelle des Katheters wird durch "Nebacetin"-Salbe und zwei Tupfer abgedeckt. Überleitungsstück, Druckaufnehmer und der erste Teil der elektrischen Verkabelung mit der parallel laufenden Gegenspülung werden am punktierten Arm des Patienten durch Pflasterstreifen so fixiert, daß eine Beeinträchtigung der Beweglichkeit des Armes kaum auftritt. Das Überleitungsstück soll gut einsehbar bleiben, um einem eventuellen Blutrückstrom frühzeitig und wirksam durch eine "Rapidspülung" begegnen zu können. Die Fixierung des Druckaufnehmers erfolgt am Oberarm etwa in Höhe des linken Herzventrikels.

Der Arm eines Patienten mit angeschlossenem Mikrokatheter und der

vollständigen Verkabelung ist in Abbildung 5 zu sehen.

Die beschriebene Punktion der Arterie wird vom Patienten als kaum gravierend empfunden. Parästhesien können jedoch noch für einige Minuten nach Anlage der Apparatur bestehen bleiben; sie sind jedoch harmlos und wahrscheinlich durch den Fremdkörper "intraarterieller Katheter" bedingt.

7.4. UNTERSUCHUNGSABLAUF UND BESCHREIBUNG DER "STANDARDISIERTEN PERIODE"

Jeder Patient wird aufgrund seiner klinisch-anamnestischen Daten in eine der drei Gruppen A, B oder C eingeteilt. Der Untersuchungsablauf war für alle Gruppen der gleiche und bestand - nach der Punktion - in einer vormittäglichen Meßphase, die nicht exakt aufgearbeitet wurde, und dem eigentlichen Untersuchungsprogramm, bestehend aus drei sogenannten "Standardisierten Perioden". Die Untersuchung begann im Allgemeinen gegen dreizehn Uhr und war gegen sechzehn Uhr beendet. Die Beobachtungszeiten, innerhalb derer nach bestimmten Kriterien die Blutdruck- und Pulswerte aus der kontinuierlichen Aufzeichnung ermittelt wurden, stellten sich in Form sogenannter "Standardisierter Perioden" dar: sie bestehen aus zwanzig Minuten Liegen, zehn Minuten aktiver Orthostase (Stehen), zehn Minuten Gehen zu ebener Erde, einmal Treppensteigen über zwei Stockwerke (zwei bis drei Minuten) und wieder zwanzig Minuten Liegen (genannt "Wieder Liegen").

Die Abbildung 6 zeigt einen Ausschnitt aus einer Originalregistrierung während der einzelnen Aktionsphasen der Standardisierten Periode bei einer blutdruckgesunden, fünfzigjährigen Patientin.

Während der Aktionsphasen GE und TR waren die Patienten aufgefordert, das ihnen alltägliche "Tempo" und damit gewohnte Belastungsmaß an das kardiovaskuläre System vorzulegen. Die Standardisierte Periode bietet sich somit als reproduzierbares Maß einer alltäglichen körperlichen Belastung an und stellt die Minimalanforderungen an die Kreislaufbelastbarkeit eines jeden Menschen dar.

Die etwas eigenwillige Festlegung des Belastungsmaßes resultiert aus folgenden Überlegungen (28): das gut "dosierbare" Fahrradergo-

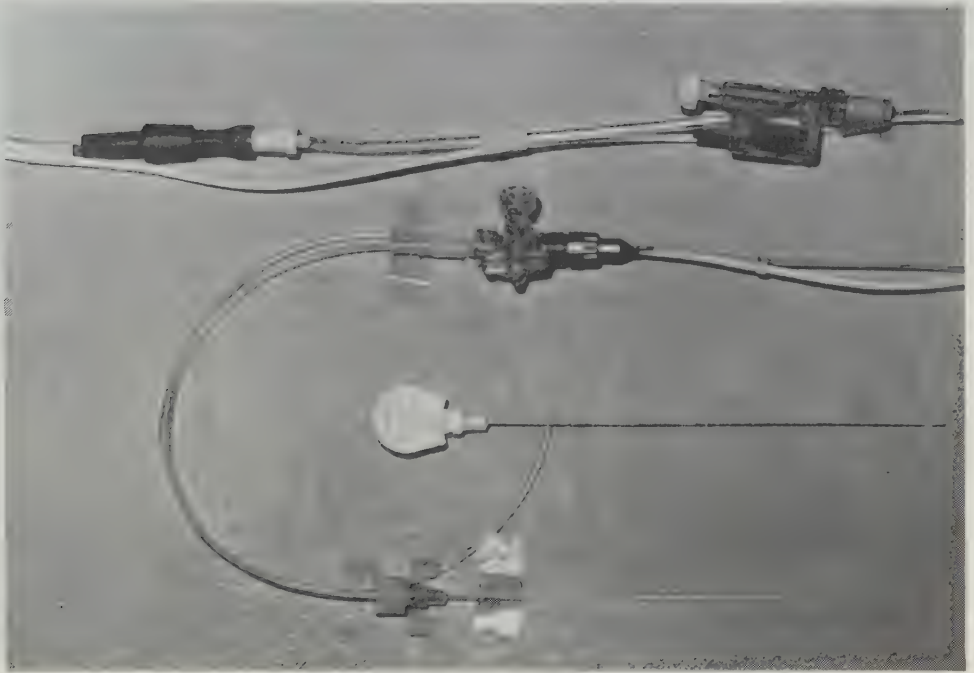


Abb. 3: Punktionsbesteck und Leitungen (v. unten n. oben):
intraarterieller Plastikkatheter, Plastiküberleitungs-
stück, Punktionshohlstahlnadel, Druckaufnehmer mit
Drei-Wege-Hahn-bestücktem Plastikdom, Verkabelung,
Druckgegenspülung, Reduzierventil.

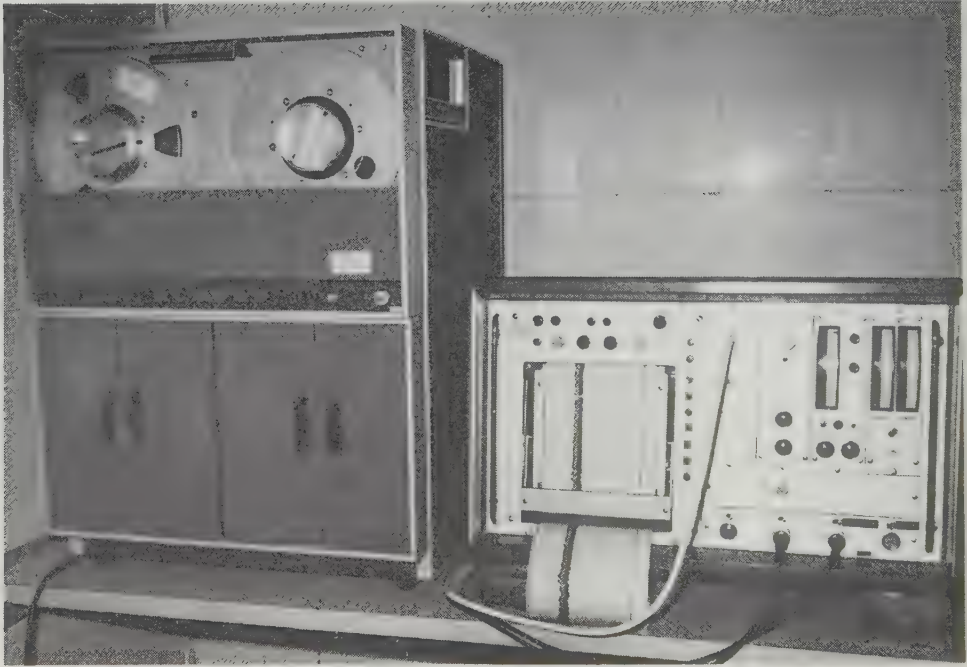


Abb. 4: Stationäre Empfangseinheit mit Magnetspeichergerät (li) und eigentlichem Empfangsgerät (re); Bestückung des letzteren (v.l.n.r.) mit Vierkanal-Thermodirekt-schreiber, Empfänger (mit Eingangskabel von der Dachantenne), Demodulator, Pulsintegrator und Scheitelwertanzeigen für den systolischen und diastolischen Blutdruck.



Abb. 5: Arm eines Patienten mit angeschlossenen Mikrokatheter in der Arteria brachialis, Überleitungsstück, Druckaufnehmer, Verkabelung mit Spülleitung, die zur Tragetasche (Abb. 2) führt.

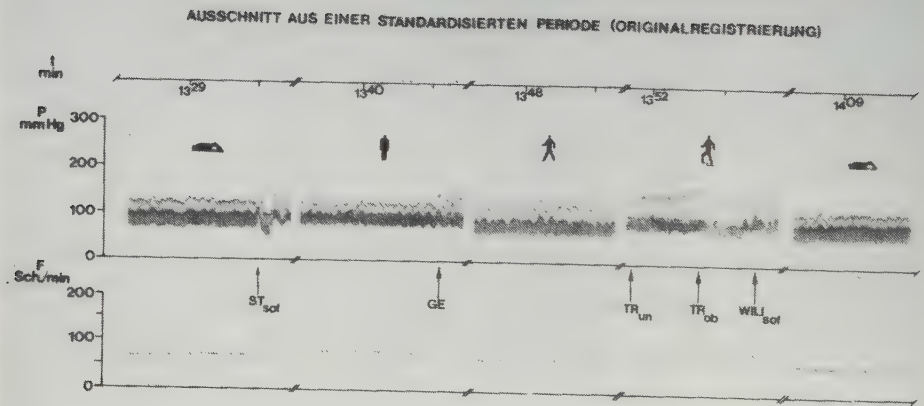


Abb. 6: K.G., weiblich, 50 Jahre, blutdruckgesund.
Originalregistrierung einer Standardisierten Periode
mit Ausschnitten aus den Aktionsphasen LI, aktiver
Orthostase (ST sof), ST, GE, TR, WILI sof und WILI.

meter ist aus praktischer Sicht ein wenig alltägliche Belastungsweise. Zusätzliche Blutdruckreaktionen, die durch dieses eher ungewöhnliche Belastungsmaß wie allgemein auch durch die "Situation" des Kreislauflabors bedingt sind, lassen sich kaum vom belastungsbedingten Anstieg des Blutdruckes differenzieren. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, ein Belastungsmaß anzuwenden, das den "alltäglichen" Bedingungen eines gefäßkranken Patienten nahekommt und in einer Studie über mindestens drei Stunden fortgesetzt werden kann.

Die Patienten durchlaufen in direkter Aufeinanderfolge drei Standardisierte Perioden. Um die akute Kreislaufwirkung des zu untersuchenden Präparates zu ermitteln, wurde die erste Standardisierte Periode als sogenannte "Vorperiode" durchgeführt. Nach der Phase "WILLI" erhielten alle Patienten die Untersuchungssubstanz in der Dosierung von dreißig Tropfen mit etwas Flüssigkeit per os. Nach der Medikamentengabe schloß sich sofort die zweite Standardisierte Periode mit zwanzig Minuten "LI" an, jetzt als erste Untersuchungsperiode. In diesen zwanzig Minuten LI sollte die Pharmakonresorption erfolgt sein.

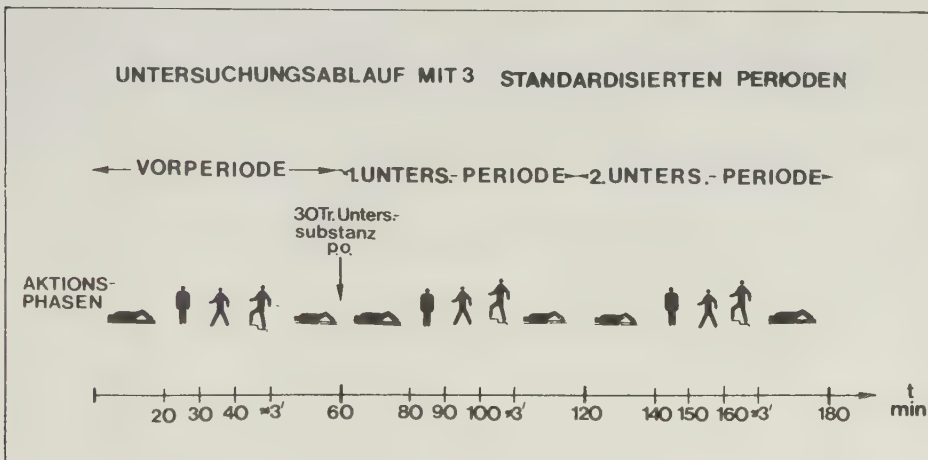


Abb. 7: Darstellung des Untersuchungsablaufs mit drei Standardisierten Perioden in Form einer Vorperiode und einer ersten und zweiten Untersuchungsperiode nach oraler Gabe von dreißig Tropfen der Untersuchungssubstanz.

Unter der akuten Pharmakoneinwirkung durchliefen die Patienten eine erste und zweite Untersuchungsperiode jeweils im Charakter der Standardisierten Periode.

Der Untersuchungsablauf ist in der Abbildung 7 dargestellt.

7.5. BEENDIGUNG DER MESSUNG

Nach der Phase zwanzig Minuten WILI der zweiten Untersuchungsperiode erfolgt der Abschluß der Messung. Nach Entfernen der Pflasterstreifen wird der Bereich um und oberhalb der Punktionsstelle mittels mehreren Lagen steriler Mullkompressen manuell komprimiert, während der Verweilkatheter mit der freien Hand gezogen wird. Der Kompressionsdruck wird dabei so hoch gehalten, daß der Radialispuls nicht mehr zu palpieren ist. Etwa alle drei Minuten wird der Druck für etwa eine halbe Minute soweit entlastet, daß der Radialispuls eben tastbar wird. Die gesamte Kompressionsdauer beträgt fünfzehn Minuten, anschließend wird für etwa dreißig Minuten noch ein Kompressionsverband mittels einer elastischen Binde angelegt. Durch die Anwendung des "Mikrokatheters" ist die Punktion der Arterie insbesondere im Vergleich mit der SELDINGER-Technik fast "atraumatisch" zu nennen. Zudem erzielt die sorgfältige und ausreichend lange manuelle Kompression einen Verschluß der Gefäßöffnung durch die elastischen Eigenschaften der Gefäßwand und Gerinnungsprozesse, so daß insgesamt bei den Messungen keine subcutanen Nachblutungen aufgetreten sind.

7.6. AUSWERTUNG DER MESSDATEN

7.6.1. BLUTDRUCKWERTE

Angeichts der großen Zahl von Meßdaten - bei einer mittleren Pulsfrequenz von achtzig Schlägen pro Minute fallen in drei Stunden bei einem Patienten jeweils 14 500 systolische sowie diastolische Blutdruckwerte an - ergab sich die Notwendigkeit, die Auswertung auf einzelne Kurvenabschnitte zu beschränken. Innerhalb der Standardisierten Periode wurden aus der bandförmigen Kurve zu bestimmten Zeiten die systolischen und diastolischen Drucke jeweils über eine Minute "geometrisch" gemittelt. Dabei wurde eine Markierungslinie zum Ablesen so gelegt, daß sie etwa durch die Mitte der Kurvenend-

punkte für den systolischen und diastolischen Wert verlief. So lag - über eine Minute gesehen - jeweils eine gleich große Fläche ober- als auch unterhalb der gewählten Ableselinie. Die Angabe der Werte erfolgte auf 1 mm Hg genau, entsprechend 0,2 mm auf dem Registrierpapier.

In Aktionsphasen mit relativ wenig kurzzeitiger Dynamik, so im LI, beim ST, GE und WLI nach Treppensteigen, wurden die über eine Minute gemittelten Werte insgesamt dreimal abgelesen (-): für die zehnminütigen Aktionsphasen (ST und GE), jeweils nach der zweiten, fünften und achten Minute, für die beiden zwanzigminütigen Liegenphasen je nach der dritten, zehnten und siebzehnten Minute. Dieses Auswertungsschema wurde für alle Patienten konsequent angewendet, um keine individuellen Interpretationsfehler in der Wahl des Auswertungszeitpunktes entstehen zu lassen.

Für spezielle Blutdrucke während kurzfristiger Änderungen wurden drei aufeinanderfolgende einzelne Herzaktionen zu einem mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwert zusammengefaßt (x):

- unmittelbar nach dem Aufstehen aus der liegenden Position:
"ST sof",
- den minimalen und maximalen Druckwerten im ST: "ST min", "ST max",
- Blutdruckwerte zu Beginn und am Ende des Treppesteigens: "TR unt",
"TR ob",
- minimale und maximale Blutdruckwerte unmittelbar nach dem Treppensteigen: "NTR min", "NTR max",
- sowie dem maximalen Blutdruckwert kurz nach "WILI" (als "positives Pendant" zur Orthostase-Reaktion): "WILI-max".

Abbildung 8 zeigt in einem Schema die Aktionsphasen und die Ermittlung der Mittelwerte (-) und Einzelwerte (X) für die statistische Auswertung.

Aktionsphasen LI, ST, GE und WILI aus den drei Einzelwerten für Blutdruck und Puls jeweils ein Mittelwert LI, ST, GE und WILI (als MW-LI, MW-ST, MW-GE, MW-WILI). Für die Treppenphase wurden die Werte TR ob, NTR max und WILI max zu einem Wert MW-TR zusammengefaßt.

Für diese Mittelwerte und einige Einzelwerte (STsof, min, max) erfolgte für jede Patientengruppe und jede Aktionsphase eine statistische Auswertung.

8. STATISTIK

8.1. ELEMENTARSTATISTIK

Hier wurden statistische Maßzahlen für die Parameter systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Pulsfrequenz berechnet, und zwar für:

- die drei Patientengruppen A, B und C
- die verschiedenen Aktionsphasen LI, ST, GE, TR und WILI
- die Untersuchungszeiträume der drei Standardisierten Perioden (Vor- sowie erste und zweite Untersuchungsperiode).

Folgende statistische Maßzahlen wurden jeweils aus den Originalwerten sowie den Differenzwerten berechnet:

- $\bar{x}$ = arithemischer Mittelwert,
- $S_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes,
- s = Standardabweichung der Einzelwerte,
- min = kleinster Einzelwert,
- max = größter Einzelwert.

Weiterhin wurden der 95 % Vertrauensbereich für $\bar{x}$ und S berechnet; ebenso der bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit zu erwartende Anteil der Grundgesamtheit zwischen dem kleinsten und größten Einzelwert. Getestet wurde die symmetrische Lage der Einzelwerte zum Mittelwert und die Normalverteilung der Einzelwerte (DAVID-Test) (43).

Die Differenzbildung erfolgte zwischen den Kreislaufparametern der Aktionsphasen ST, GE, TR und WILI mit dem entsprechenden Kreislaufparameter der zugehörigen LI-phase wie folgt: ST - LI, GE - LI, TR - LI, WILI - LI . Die Aussage beinhaltet die Veränderung des entsprechenden Parameters der Aktionsphasen ST, GE, TR und WILI im Vergleich zum LI-parameter.

8.2. TESTSTATISTIK

Zur Testung auf einen möglichen Pharmakoneinfluß wurden folgende Verfahren herangezogen:

1. Für den Vergleich zwischen den verschiedenen Perioden innerhalb

gleicher Patientengruppen und Aktionsphasen der verteilungsfreie Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben (WILCOXON, 1945) in der Version nach PRATT und BUCK (16) bei zweiseitiger Fragestellung.

Nullhypothese: das Pharmakon hat keinen Einfluß auf Blutdruck und Pulsfrequenz.

Alternativhypothese: das Pharmakon beeinflußt Blutdruck und Pulsfrequenz a) steigend, b) senkend.

2. Für den Vergleich zwischen den Patientengruppen innerhalb gleicher Perioden und Aktionsphasen der verteilungsfreie U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY (1947) für unabhängige Stichproben ebenfalls bei zweiseitiger Fragestellung (6).

Nullhypothese: die Patientengruppen unterscheiden sich nicht.

Alternativhypothese: die Werte liegen a) höher, b) tiefer.

Als nominale zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit wurde 5 % gewählt. Diese Testverfahren wurden in erster Linie zur Hypothesenfindung benutzt. Sie wurden sowohl für die Original- als auch Differenzwerte gerechnet.

8.3. ERLÄUTERUNGEN

Die Testung auf Normalverteilung der Originalwerte ergab, daß von den Meßwerten etwa 27 % keine Normalverteilung bei 10 % Irrtumswahrscheinlichkeit annehmen lassen. Da eine Normalverteilung ohnehin statistisch nicht "bewiesen" werden kann, erfolgten alle Testungen mit verteilungsfreien Tests.

Der erwartete Anteil der Grundgesamtheit zwischen den Extremwerten "min" und "max" beträgt bei $p = 0,05$

für die Gruppe A	bei $n = 16$	73,6 %
für die Gruppe B	bei $n = 13$	68,4 %
für die Gruppe C	bei $n = 15$	72,1 %

Anhand der Stichproben ist damit eine hinreichend sichere Aussage über die Grundgesamtheit von Blutdruckgesunden, unbehandelten und behandelten Hochdruckkranken für die hier vorliegende Fragestellung möglich.

Begründung für einen "Differenzen-Test"

Geht man von der blutdruckbeeinflussenden Wirkung des Pharmakons aus, so wird diese Blutdruckänderung zwischen der Vorperiode und einer Untersuchungsperiode in ihrem Ausmaß sicherlich eine gewisse Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck haben. Ein hoher Blutdruckwert reagiert sicher auf ein blutdrucksenkendes Pharmakon ausgeprägter als ein niedrigerer Ausgangswert.

Stehen zwei Meßwerte aus einer Vor- und Untersuchungsperiode dann in einem statistischen Test selbst zum Vergleich an, so könnten signifikante Änderungen alleine dadurch vorgetäuscht werden, daß die Blutdrucksenkung bei höherer Ausgangslage stärker ausgeprägt ist. Aus diesem Grund sollten nicht die Meßwerte selbst, sondern die Meßwerte minus einem entsprechenden LI-wert als Variable in den Test eingehen.

9. E R G E B N I S S E

9.1. VORBETRACHTUNGEN

Die wesentlichen Ergebnisse aus den Kreislaufuntersuchungen sind sowohl in graphischer als auch tabellarischer Form im folgenden dargestellt. Einheitlich zeigen dabei die Abbildungen in Form von Säulendiagrammen den arithmetischen Mittelwert ($\bar{x}$) und seine Standardabweichung ($\pm S_x$) für den systolischen und diastolischen Blutdruck. In den ersten drei Abbildungen sind die arithmetischen Mittelwerte für die Herzfrequenz in Form von Punkten dargestellt, die Standardabweichung ist üblicherweise abgebildet. In den weiteren Abbildungen erfolgt die Darstellung der Herzfrequenz ebenfalls in Säulendiagrammen.

Die graphische Darstellung erfolgt zunächst für jede Gruppe getrennt und läßt den Vergleich der jeweiligen Kreislaufwerte (Blutdruck und Puls) innerhalb jeder Aktionsphase (LI, ST, GE, TR, WILI) zwischen den Untersuchungsperioden (Vorperiode, 1. u. 2. Untersuchungsperiode) zu. Dabei zeigt die erste Säule jeweils die entsprechenden Kreislaufwerte aus der Vorperiode, die zweite und dritte Säule diejenigen aus der 1. und 2. Untersuchungsperiode nach Pharmakongabe. Die Untersuchungsperioden unterscheiden sich optisch durch Schraffur und Punktierung von der Vorperiode. Haben sich bei dem Vergleich zweier Kreislaufparameter in der statistischen Berechnung signifikante Unterschiede ergeben, so sind diese signifikanten Änderungen durch eine Punktsymbolik jeweils ober- bzw. unterhalb der verglichenen Wertepaare aufgetragen, und zwar bedeuten

$$\begin{array}{ll} . & 0,05 \leq 2p > 0,1 \\ .. & 0,01 \leq 2p > 0,001 \\ ... & 2p \leq 0,001 \end{array}$$

9.2. STANDARDISIERTE PERIODEN

Die Abbildung 9 und die zugehörige Wertetabelle 5 zeigt das Kreislaufverhalten der GRUPPE A der 16 blutdruckgesunden Patienten.

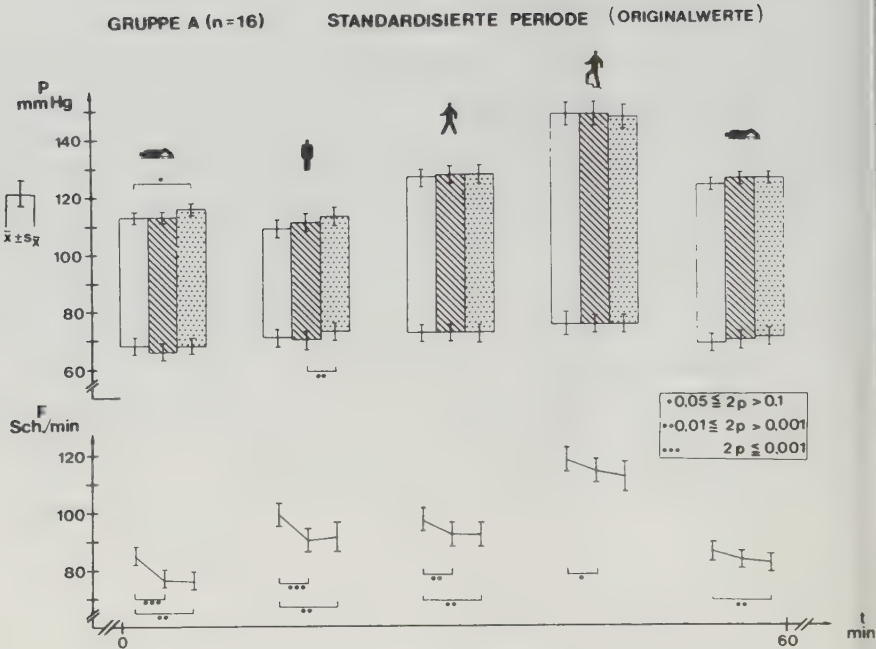


Abb. 9: Mittelwerte (mit mittlerem Fehler des Mittels) der Blutdrucke (Säulen) und Pulsfrequenzen (Diagramme) vor (offene Säule), eine Std. nach (= 1. Untersuchungsperiode, schraffiert) und zwei Std. nach (= 2. Untersuchungsperiode; gepunktet) oraler Gabe von 30 Tropfen Untersuchungssubstanz. Getrennte Darstellung nach Aktionsphasen. Details siehe Text, Werteaufstellung siehe Tabelle 5.

Bei normotonen LI-werten zeigt sich beim Übergang zum ST ein leichter systolischer Blutdruckabfall und ein Anstieg der Pulsfrequenz. Der diastolische Blutdruck wird geringfügig höher eingestellt. Insgesamt resultiert eine verkleinerte Blutdruckamplitude bei schnellerer Pulsfrequenz. Diese Blutdruckamplitude spreizt sich während dem GE wieder auf durch einen mäßigen systolischen Blutdruckzugewinn bei nahezu unverändertem diastolischen Druck. Das Pulsniveau bleibt im Vergleich zur ST-phase im wesentlichen unverändert. Während der Belastungsphase des Treppesteigens imponieren deutlicher systolischer Blutdruckanstieg von 16 % im Vergleich zum GE und eine Steigerung der Herzfrequenz um 20 %, während der diastolische Blutdruck im Vergleich zur GE-phase nur geringfügig ansteigt.

Beim WILI zeigen sich diastolische Blutdruckwerte, die etwa der LI-phase entsprechen. Dagegen liegen systolischer Blutdruck und die Herzfrequenz im Vergleich zur LI-phase deutlich höher.

Der Vergleich der Blutdruckmittelwerte innerhalb der einzelnen Aktionsphasen zeigt für die beiden Untersuchungsperioden kaum eine Abweichung vom Ausgangswert in der Vorperiode. Es zeigte sich lediglich ein signifikanter Unterschied des systolischen Blutdruckes zwischen Vorperiode und 2. Untersuchungsperiode der LI-phase und eine weitere signifikante Veränderung des diastolischen Blutdruckes für die Phase ST zwischen 1. und 2. Untersuchungsperiode. Sie bleiben ohne ähnliche Veränderungen in den anderen Aktionsphasen. Dagegen imponiert in allen Aktionsphasen eine hochsignifikante Senkung der Pulsfrequenz zwischen der Vorperiode und der 1. und der Vorperiode und der 2. Untersuchungsperiode. So fällt die Pulzfrequenz in der LI-phase zwischen Vorperiode und 1. Untersuchungsperiode um etwa 10 % des Ausgangswertes, zwischen Vorperiode und 2. Untersuchungsperiode um fast 12 % ab. Im ST beträgt die Pulssenkung der beiden Untersuchungsperioden im Vergleich zur Vorperiode noch etwa 8 %, um dann in den Phasen GE und TR auf etwa 5 % abzufallen. Dieses Ausmaß der Pulssenkung bleibt auch in der Phase WILI zwischen Vorperiode und 2. Untersuchungsperiode erhalten.

Beachtenswert erscheint ferner, daß die Pulssenkung zwischen der Vorperiode und den beiden Untersuchungsperioden in den Phasen LI und ST hochsignifikant ausfällt, dagegen in der TR-phase nur noch eine signifikante Pulssenkung zwischen Vorperiode und der 1. Untersuchungsperiode auf dem "Ein-Punkt-Niveau" besteht; in der Phase WILI ebenso nur noch zwischen Vorperiode und der 2. Untersuchungsperiode.

Abbildung 10 und die Wertetabelle 6 verdeutlichen in gleichbarer Weise das Kreislaufverhalten der 13 unbehandelten Hochdruckkranken der GRUPPE B.

Die Blutdruckwerte zeigen insgesamt eine größere Schwankung zwischen den einzelnen Perioden. Betrachtet man die Kreislaufregulation dieser Gruppe bei den einzelnen Aktionsphasen, so fällt beim Übergang zum ST eine stärkere Verkleinerung der Blutdruckamplitude bedingt durch einen stärkeren Anstieg des diastolischen Drucks auf.

Im Vergleich zum LI-wert steigt der diastolische Blutdruck um 6,5 % in der Vorperiode und sogar 15 % in der 1. Untersuchungsperiode. Der systolische Blutdruckabfall ist bedeutend geringer. Gleichzeitig erfolgt ein Anstieg der Pulsfrequenz um 16-24 % im Vergleich zu den LI-werten. In der Aktionsphase GE vergrößert sich die Amplitude wieder stark, wobei nicht nur der systolische Blutdruck ansteigt, sondern auch der diastolische Druck gesenkt wird, ein Verhalten, was sich in den Gruppen A und C nicht zeigt. Die Pulsfrequenz bleibt auf etwa gleicher Höhe wie in der Phase ST.

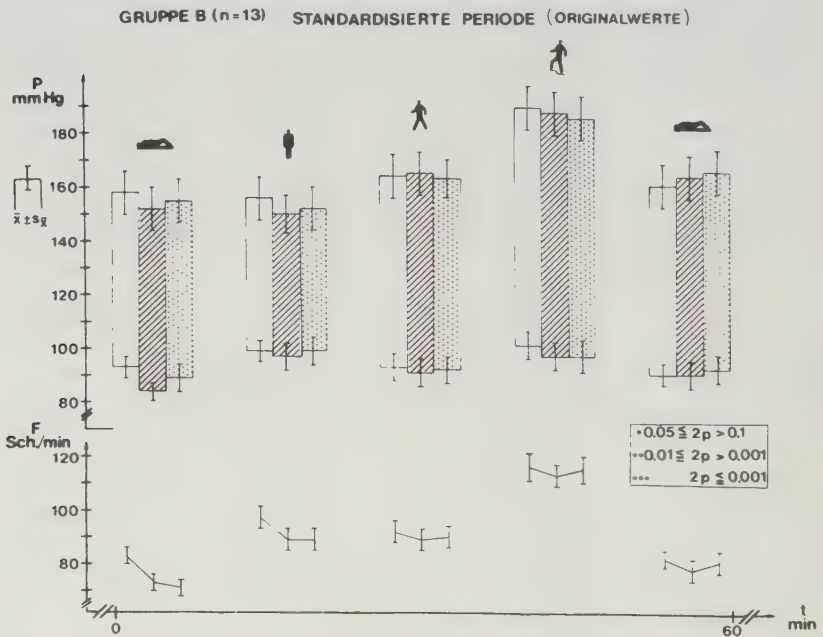


Abb. 10: Mittelwerte der Blutdrucke und Pulsfrequenzen in gleicher Darstellung Wie Abbildung 9.
Werteaufstellung siehe Tabelle 6.

In der Belastungsphase TR steigen sowohl systolischer als auch diastolischer Blutdruck an. Der systolische Blutdruckzugewinn ist mit etwa 15 % im Vergleich zum GE in seinem Ausmaß nicht stärker als diejenige Blutdrucksteigerung in der Gruppe A zwischen den Phasen GE und TR. Die Pulsfrequenz steigt im Vergleich zur Vorphase im Mittel um 27 %.

Die Phase WILI zeigt ein Blutdruckprofil, das der LI-phase in etwa entspricht. Jedoch ist auch hier bemerkenswert, dass der systolische Blutdruck in allen Perioden geringfügig höher ist als in der LI-phase.

Ein pharmakonbedingter Unterschied in der Abweichung der Blutdruckmittelwerte der Untersuchungsperioden zur Vorperiode innerhalb der einzelnen Aktionsphasen lässt sich auch bei diesem Patientenkollektiv in keiner Weise belegen. Es fällt lediglich für den diastolischen Blutdruck eine Tendenz zur leichten Senkung auf, die mit fast 10 % zwischen der Vorperiode und der 1. Untersuchungsperiode in der LI-phase besonders augenscheinlich ist und sich in der TR-phase zwischen Vorperiode und den beiden Untersuchungsperioden mit etwa 4 % noch einmal zeigt. In der Phase WILI verhält sich der diastolische Blutdruck zwischen Vorperiode und der 1. Untersuchungsperiode im Vergleich zur 2. Untersuchungsperiode dagegen gering ansteigend. Die Blutdruckveränderungen erreichen jedoch nirgendwo eine Signifikanz!

Das Pulsniveau der Gruppe B liegt auf fast gleicher Höhe wie das der Gruppe A, die Pulszugewinne bei den Aktionsphasen ST, GE und TR zeigen ebenso fast gleiches Ausmaß.

Eine Tendenz zur Senkung der Pulsfrequenz zwischen der Vorperiode und den jeweiligen Untersuchungsperioden ist auch in der Gruppe B wiederzufinden. Sie ist in der LI-phase mit einer Pulssenkung von 12 % zum Ausgangswert zwischen der Vorperiode und der 1. Untersuchungsperiode und 14 % zwischen der Vorperiode und der 2. Untersuchungsperiode ähnlich hoch wie in der Gruppe A, jedoch hier ohne Signifikanz. Ähnlich der Gruppe A ist auch im Stehen noch eine deutliche, jedoch nicht signifikante Pulssenkung um etwa 8 % zwischen der Vorperiode und den beiden Untersuchungsperioden nachweisbar.

Die Tendenz zur Pulssenkung ist in den folgenden Aktionsphasen GE, TR und WILI nicht mehr nachweisbar. Die Herzfrequenz fällt in diesen Phasen nur leicht um etwa 3 % zwischen der Vorperiode und der 1. Untersuchungsperiode, hat jedoch in der 2. Untersuchungsperiode wieder das Pulsniveau der Vorperiode erreicht.

Abbildung 11 und die entsprechende Wertetabelle 7 zeigen nun die GRUPPE C und das Verhalten der 15 behandelten Hochdruckkranken während der Kreislaufprüfung.

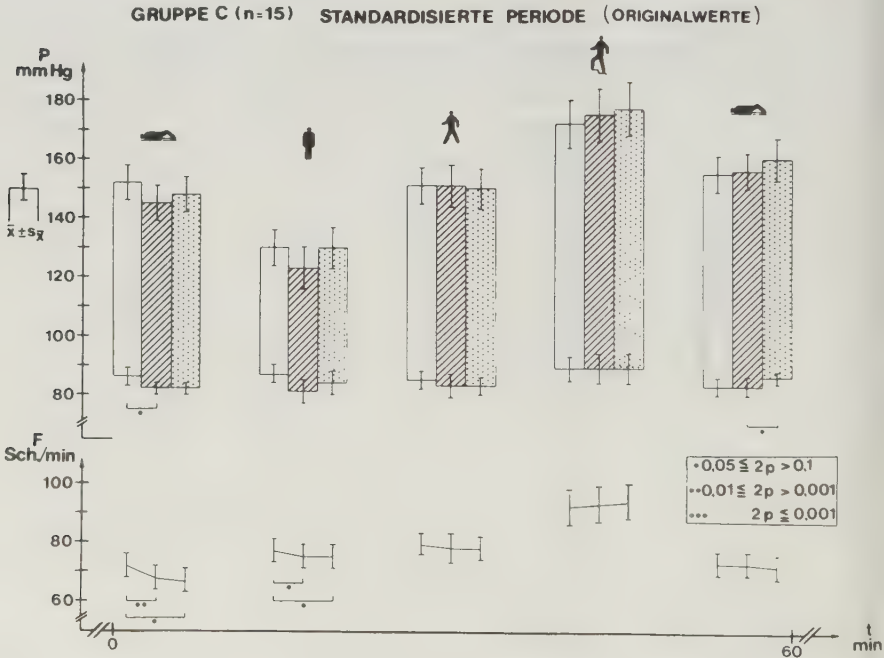


Abb. 11: Mittelwerte der Blutdrucke und Pulsfrequenzen in gleicher Darstellung wie Abbildung 9; Werteaufstellung siehe Tabelle 7.

Beim Übergang vom LI zum ST fällt eine ausgeprägte Senkung des systolischen Blutdruckes in allen Perioden auf. Der Druckabfall bewegt sich zwischen 12 und 14 %. Dagegen kommt es zu fast keiner Änderung des diastolischen Druckes. Die Steigerung der Pulsfrequenz

im Mittel um 11 % fällt geringer aus als in den anderen Gruppen. Im GE werden nun wieder systolische und diastolische Blutdruckwerte erreicht, wie sie den LI-werten entsprechen, sie sind allerdings systolisch nicht höher. Das Pulsniveau liegt auf der Höhe der Phase ST.

Die systolischen Blutdruckzugewinne bei der TR-phase zwischen 16 und 18 % im Vergleich zum GE entsprechen denjenigen der anderen Gruppen. Bei gleichbleibendem diastolischen Druck kommt es zwischen den einzelnen Perioden zu einer leichten Steigerung des systolischen Druckes. Eine gleiche Tendenz zeigen die Pulswerte. Insgesamt fällt jedoch die Steigerung der Herzfrequenz im Vergleich zum GE mit 16 - 18 % deutlich geringer aus als in den anderen Gruppen. Die WILI-phase zeigt wiederum ähnliche Blutdruck- und Pulswerte wie im LI, wobei die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte eine Tendenz zu einem leichten Anstieg zeigen. Dieser wird für den diastolischen Blutdruck zwischen der 1. und 2. Untersuchungsperiode auf dem "Ein-Punkt-Niveau" signifikant.

Auch in der Gruppe C war durch die Untersuchungssubstanz kaum eine Beeinträchtigung der systolischen und diastolischen Blutdruckmittelwerte zu erreichen. Es scheint wiederum für den diastolischen Blutdruck die Tendenz zu einer leichten Senkung zu bestehen, wenn man von den Aktionsphasen WILI absieht. Am deutlichsten wird dies in der Phase LI (hier ist die Senkung zwischen Vorperiode und 1. Untersuchungsperiode signifikant) und ST.

Für das Niveau der Pulsfrequenz gilt insgesamt, daß es niedriger liegt als in den anderen Gruppen. Die Pulsfrequenzsteigerungen in den Aktionsphasen ST, GE und TR fallen außerdem im Gruppenvergleich bedeutend geringer aus. Die Tendenz zur Senkung der Pulsfrequenz zwischen der Vorperiode und den Untersuchungsperioden läßt sich in dieser Gruppe mit signifikanten Unterschieden wieder nachweisen. Sie treten in den Aktionsphasen LI und ST auf. Eine Pulssenkung zwischen den Perioden ist dann allerdings in den Phasen GE, TR und WILI nicht mehr nachweisbar; in der TR-phase kommt es sogar zu einem geringfügigen, nicht signifikantem Ansteigen der Pulsfrequenz zwischen den Perioden.

9.3. DIFFERENZEN ZWISCHEN AKTIONS- UND RUHEPHASEN

Die Abbildungen 12 - 14 mit den entsprechenden Wertetabellen zeigen die graphische Darstellung der Differenzwerte ST-LI, GE-LI, TR-LI und WILI-LI. Eine solche Differenzbildung soll nach den schon geäußerten Überlegungen eine mögliche Kreislaufreaktion auf die Pharmakongabe deutlicher nachweisen als die entsprechenden Originalwerte. Die Differenzwerte sind der optischen Deutlichkeit zuliebe von einer gemeinsamen Bezugslinie aus dargestellt, obwohl korrekterweise drei dieser "Basislinien" bestehen, da ja jede Periode ihre eigenen LI-werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck und Puls aufweist. auf der linken Seite der Abbildungen werden die Blutdruck- und Pulswerte der drei Perioden für die Phase LI gezeigt, die weiteren Säulendiagramme zeigen die Änderungen der Blutdruck- und Pulswerte in den verschiedenen Aktionsphasen im Vergleich zu den LI-werten.

Abbildung 12 und die Wertetabelle 8 zeigen nochmals das Kreislaufverhalten der Gruppe A.

Im Vergleich zum LI kommt es im ST zu einem leichten systolischen Druckabfall und diastolischem Druckanstieg bei verkleinerter Amplitude und beschleunigter Pulsfrequenz. In den weiteren Aktionsphasen sieht man stärkere systolische Druckzugewinne bei nur geringen weiteren Steigerungen des diastolischen Blutdruckes. Die Pulsfrequenz steigt ähnlich dem systolischen Blutdruck an. Die Aktionsphase WILI zeichnet sich durch Blutdruck- und Pulswerte aus, die sich deutlich über denjenigen der LI-phase befinden.

Vergleicht man die systolischen Blutdruckdifferenzen zwischen den Untersuchungsperioden, so zeigen diese keine signifikanten Veränderungen, während die diastolischen Druckdifferenzen scheinbar die Tendenz zu einer leichten Steigerung aufweisen. Diese ist in der Phase ST zwischen der Vorperiode und der 2. Untersuchungsperiode signifikant, ebenso beim WILI zwischen der Vorperiode und der 1. Untersuchungsperiode. Der Vergleich der Pulsfrequenzdifferenzen zeigt eine konstant nachweisbare Steigerung zwischen der Vorperiode und den Untersuchungsperioden der jeweiligen Aktionsphase. Die Pulsfrequenzdifferenzen liegen dabei in den Phasen GE, TR und WILI

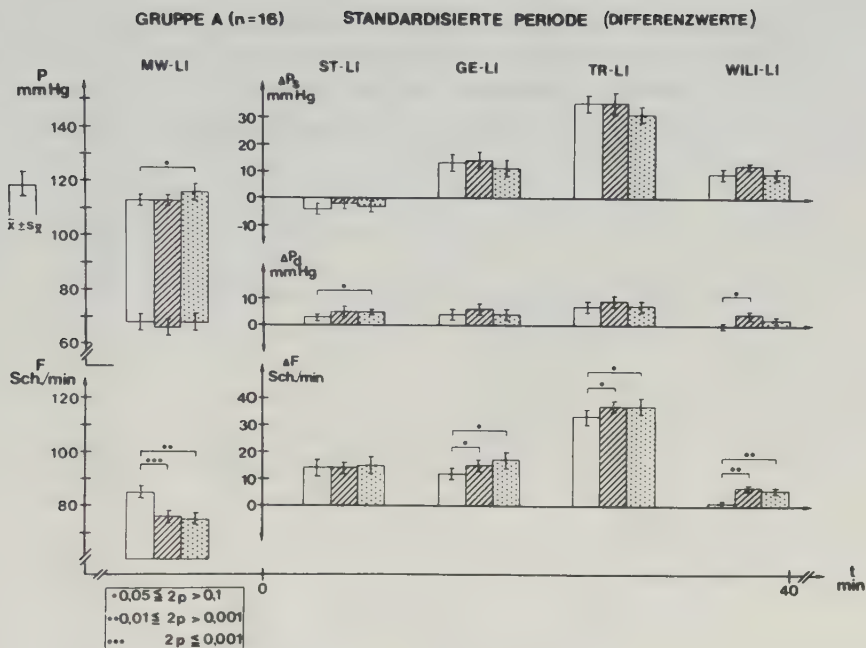


Abb. 12: Änderung der Blutdruck- und Pulsmittelwerte bei den Aktionsphasen ST, GE, TR und WILI im Vergleich zur Ruhephase LI. Dargestellt sind die mittleren Differenzwerte (mit mittlerem Fehler des Mittels) von systolischem und diastolischem Blutdruck und Puls. Details siehe Text; Werteaufstellung siehe Tabelle 8.

in den Untersuchungsperioden signifikant höher als in der Vorperiode.

Vergleicht man die Abbildungen 9 und 12 miteinander, so werden die Abweichungen der systolischen und diastolischen Blutdruckmittelwerte vom Ausgangswert in Ruhe sowie das unterschiedliche Verhalten der Blutdruckamplitude verdeutlicht. Eine Beeinflussung durch das Pharmakon ist auch nach dieser Darstellung der Blutdruckdifferenzen nicht nachweisbar. Die Darstellung der Pulsfrequenzdifferenzen mit Zunahme der Differenz bei stärkerer Belastung unterstreicht den aus

Abbildung 9 bereits ersichtlichen Effekt einer fast regelmäßigen signifikanten Senkung der Pulsfrequenz in der 1. und 2. Untersuchungsperiode gegenüber der Vorperiode.

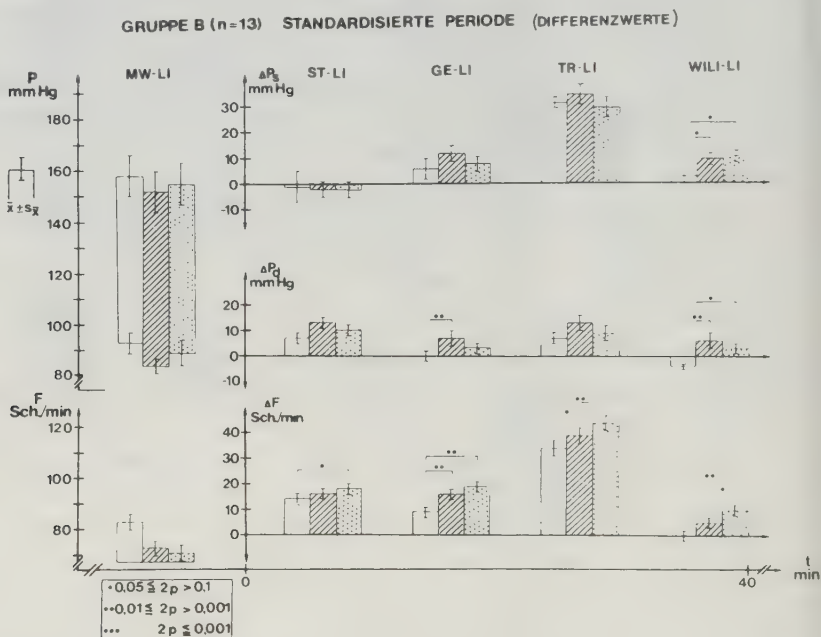


Abb. 13: Änderung der Blutdruck- und Pulsmittelwerte bei den Aktionsphasen ST, GE, TR und WILI im Vergleich zur Ruhephase LI in gleicher Darstellung wie Abb. 12. Wertaufstellung siehe Tabelle 9.

Abbildung 13 mit zugehöriger Wertetabelle 9 zeigt die Gruppe B und ihr Kreislaufverhalten in der Differenzbildung zu den LI-parametern. Bezüglich der Beschreibung der Kreislaufregulationen in den einzelnen Aktionsphasen kann auf die Abbildung 10 verwiesen werden. Die Ergebnisse finden sich hier bestätigt.

Bezüglich einer tendentiellen Entwicklung von Kreislaufparametern findet sich wiederum eine Steigerung der diastolischen Druckdifferenzen zwischen der Vorperiode und den Untersuchungsperioden in allen Aktionsphasen. Der diastolische Druck wird in den Untersuchungsperioden stets höher einreguliert als in der Vorperiode. Die

ser Unterschied erreicht im ST und WILI Signifikanz. Ebenso wie in Abbildung 12 läßt sich eine Zunahme der Pulsfrequenzdifferenzen zwischen der Vorperiode und den Untersuchungsperioden in allen Aktionsphasen nachweisen, d.h. die Originalpulsfrequenzen sind (wie Abbildung 10 zeigt) in den Untersuchungsperioden tiefer gelegen als in der Vorperiode.

Der Zugewinn der systolischen Druckdifferenzen zwischen der Vorperiode und den beiden Untersuchungsperioden in der Aktionsphase WILI ist signifikant höher und bestätigt das Ergebnis aus Abbildung 10. Im Vergleich der Abbildung 10 und 13 läßt sich der aus den Originalwerten abgelesene Trend einer Verringerung des systolischen und insbesondere diastolischen Blutdruckabfalls in der 1. Untersuchungsperiode im Vergleich zur Vorperiode auch daran ablesen, daß die systolischen und diastolischen Differenzen in den einzelnen Aktionsphasen in der 1. Untersuchungsperiode größer ausfallen als in der Vorperiode und der 2. Untersuchungsperiode. Die Zunahme der Pulsfrequenzdifferenzen entspricht den in Abbildung 10 niedergelegten Veränderungen. Es zeigt sich darüber hinaus im Vergleich der Vor- zu den Untersuchungsperioden eine sogar signifikante Zunahme der Pulsdifferenzen, wobei der in der "Referenzphase" LI beobachtete Abfall der Pulsfrequenz unter Pharmakoneinwirkung eine nicht unerhebliche Rolle spielt.

Abbildung 14 mit ihrer Wertetabelle 10 zeigt in gleicher Darstellung wie die vorausgegangenen Abbildungen die Kreislaufwerte der Gruppe C in der Differenzbildung. Neue Gesichtspunkte bezüglich der Kreislaufregulation ergeben sich nicht, trotzdem sollte der starke systolische Blutdruckabfall beim Übergang vom LI zum ST noch einmal erwähnt werden, der hier besonders deutlich und nahezu gleichförmig in den Vor- und Untersuchungsperioden zutage tritt.

Auch in dieser Abbildung bestätigt sich wieder, daß es in den Untersuchungsperioden zu einer geringen, im wesentlichen nicht signifikanten diastolischen Blutdruckerhöhung im Vergleich zur Vorperiode kommt, wobei der Unterschied der diastolischen Blutdruckdifferenzen GE-LI, TR-LI und WILI-LI signifikant ausfällt.

Auch die schon erwähnte Steigerung der Pulsfrequenz im Vergleich

der Aktionsphasen untereinander findet sich hier wieder, in dem unter Belastung (insbesondere GE und TR) die Differenz zum LI-wert zunimmt. Dabei fällt die Zunahme unter der Pharmakonwirkung - also in der 1. und 2. Untersuchungsperiode - noch höher aus als in der Vorperiode. Zum Teil ist dieser Effekt dadurch bedingt, daß in der Bezugsgröße (Pulsfrequenz im LI) unter der Pharmakonwirkung eine Frequenzerniedrigung eingetreten ist.

GRUPPE C (n=15) STANDARDISIERTE PERIODE (DIFFERENZWERTE)

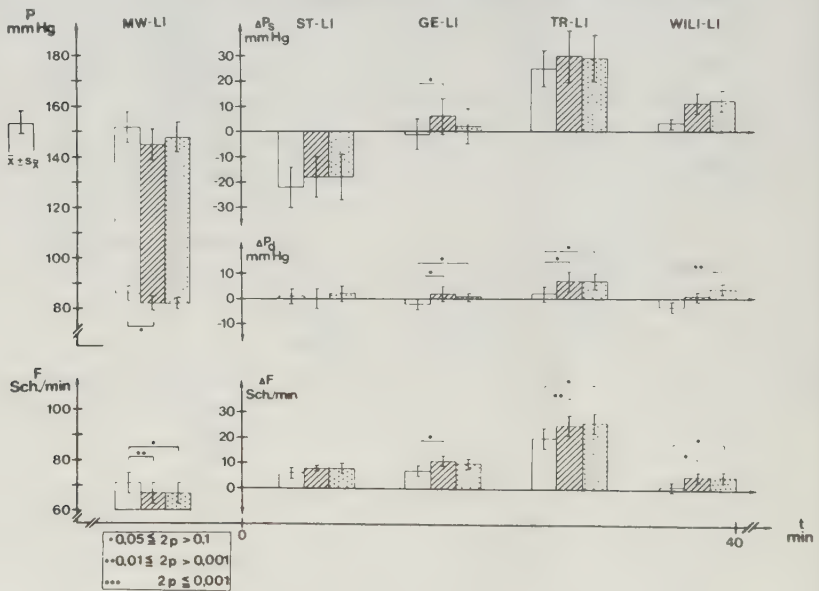


Abb. 14: Änderung der Blutdruck- und Pulsmittelwerte bei den Aktionsphasen ST, GE, TR und WILI im Vergleich zur Ruhephase LI in gleicher Darstellung wie Abb. 12. Wertaufstellung siehe Tabelle 10.

In Gegenüberstellung der Abbildungen 11 und 14 wird durch die Darstellung der Differenzwerte der Abbildung 14 der Effekt der systolischen und diastolischen Blutdrucksteigerung noch deutlicher, der unter den Aktionsphasen ST, GE und TR im Vergleich zur "Referenzphase" LI eingetreten ist. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß in der Referenzphase LI sowohl systolisch als auch diastolisch

durch die Untersuchungssubstanz eine geringfügige Blutdrucksenkung eingetreten war. Für die Differenzwerte wird im Vergleich von Untersuchungsperioden zu der Vorperiode diastolisch mehrfach ein signifikantes Niveau erreicht.

9.4. GRUPPENVERGLEICH

Die bisherigen Abbildungen zeigten das Kreislaufverhalten der jeweiligen Gruppe bei den Aktionsphasen LI...WILI in den unterschiedlichen Perioden. Im statistischen Vergleich standen dabei - sozusagen "gruppenintern" - die Blutdruck- und Pulswerte einer Aktionsphase während der verschiedenen Perioden. Als weitere Fragestellung war zu überprüfen, ob sich zwischen den Gruppen eventuell ein unterschiedliches Kreislaufverhalten darstellt und sich unter Umständen eine besondere Reaktion auf die Pharmakongabe in der einen oder anderen Gruppe abzeichnet.

Dazu wurden nun die Aktionsphasen LI...WILI getrennt betrachtet und für jede dieser Aktionsphase die Blutdruck- und Pulswerte der jeweiligen Gruppe nach Perioden getrennt miteinander verglichen. Exemplarisch zeigt die Abbildung 15 diesen Gruppenvergleich bei den Originalwerten für den MW-LI nach den Perioden getrennt. Die Darstellung erfolgt in der üblichen Weise in Form von Säulendiagrammen. Das deutlich unterschiedliche Blutdruckniveau zwischen Gesunden und Hochdruckkranken läßt sich hier gut demonstrieren. Dabei liegen (auch in den hier nicht gezeigten Aktionsphasen ST, GE, TR und WILI) die unbehandelten Hochdruckkranken sowohl mit ihrem systolischen als auch diastolischen Blutdruckniveau eindeutig am höchsten, während die behandelten Hochdruckkranken der Gruppe C mit ihren Blutdruckwerten eine Zwischenstellung innerhalb der Gruppen A und B einnehmen.

Für diese Darstellung wurden in der statistischen Berechnung damit normotone und hypertone Blutdruckwerte direkt miteinander verglichen. Es wundert also nicht, daß signifikante Ergebnisse zwischen den Gruppen A und B und A und C bezüglich des systolischen und diastolischen Blutdruckes konstant auftreten. Dies beweist nur, daß tatsächlich hochdruckkranke Versuchspersonen in den Gruppen B und

C waren. Von Interesse dagegen sind Veränderungen, die zwischen den Gruppen B und C auftreten oder solche, die sich in der Vorperiode, jedoch nicht mehr in den Untersuchungsperioden zeigen und somit eine Pharmakonwirkung vermuten lassen.

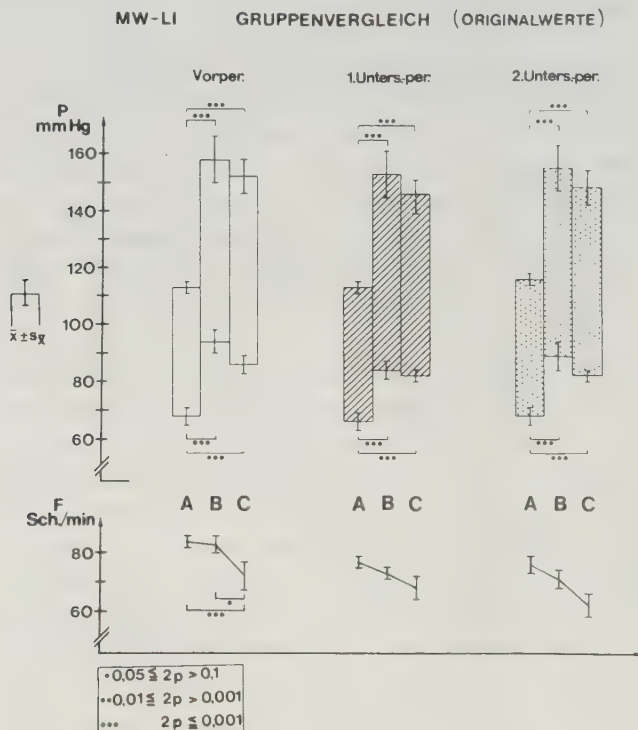


Abb. 15: Mittelwerte von Blutdruck- und Pulswerten der Aktionsphase LI in gleicher Darstellung wie Abb. 9. Vergleich der Parameter zwischen den Gruppen nach Perioden getrennt. Werteaufstellung siehe Tabelle 11.

Ebenso verdienen die unterschiedlichen Pulsfrequenzen der drei Gruppen Beachtung.

Für die Originalwerte der Aktionsphase LI ergibt sich dabei folgen-

des Bild: die Abbildung 15 zeigt als Beispiel für die anderen Aktionsphasen den Gruppenvergleich des MW-LI zu den drei Perioden in der bekannten Form der Säulendiagramme. Die Blutdruckwerte zeigen die schon erwähnten Unterschiede in ihrem Niveau. Erwartungsgemäß sind die Unterschiede im systolischen und diastolischen Blutdruck zwischen A und B und A und C hochsignifikant. Andere signifikante Veränderungen ergeben sich nicht; ebenso ändern sich auch die Signifikanzen zwischen den Untersuchungsperioden nicht.

Das Pulsverhalten zeigt in den drei Perioden konstant in der Gruppe A die höchsten und in der Gruppe C die niedrigsten Werte. Die Gruppe B nimmt eine Mittelstellung ein. Der Pulsunterschied zwischen A und C ist dabei für die Vorperiode auf dem "zwei-Punkt-Niveau" signifikant, in der 1. und 2. Untersuchungsperiode ebenfalls noch deutlich vorhanden, ohne jedoch ein signifikantes Niveau zu erreichen. Der zwischen B und C bestehende Unterschied im Pulsniveau zeigt sich in einer signifikant niedrigeren Pulsfrequenz für C nur in der Vorperiode. Erklärend hierzu läßt sich anfügen, daß die antihypertensive Pharmakotherapie (wie sie bei den Patienten der Gruppe C durchgeführt wurde) in der Regel antisymphathikoton wirkende Substanzen umfaßte.

In den folgenden (hier im einzelnen nicht abgebildeten) Aktionsphasen ST, GE, TR und WILI zeigen sich im wesentlichen die gleichen systolischen und diastolischen Blutdruckbeziehungen zwischen den drei Gruppen. Gelegentlich treten für den systolischen als auch diastolischen Blutdruck Änderungen im Signifikanzniveau zwischen den Gruppen A und B und A und C auf, die jedoch keine einheitliche Tendenz widerspiegeln.

Im Pulsverhalten zeigt sich nachhaltig, daß die Gruppe C (abgesehen von der Aktionsphase TR) die niedrigste Herzfrequenz aufweist. Aus diesem Grund treten in allen Aktionsphasen für die Vorperiode signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und C auf. In der Aktionsphase ST, GE und TR sind diese Signifikanzen zwischen A und C konstant auch in der 1. und 2. Untersuchungsperiode nachweisbar. Zwischen den Gruppen B und C besteht in der Vorperiode der Aktionsphase LI, ST, GE und TR ebenfalls eine signifikant niedrigere Puls-

frequenz in der Gruppe C. In der Aktionsphase ST und TR tritt dieser signifikante Unterschied zwischen B und C in allen Untersuchungsperioden auf.

In der Aktionsphase TR kommt es für die Pulsfrequenz zu einer auffälligen Veränderung, da die Gruppe B aus ihrer bisherigen Mittelstellung zwischen A und C ausbricht und in allen Perioden jetzt die höchsten Pulswerte erreicht.

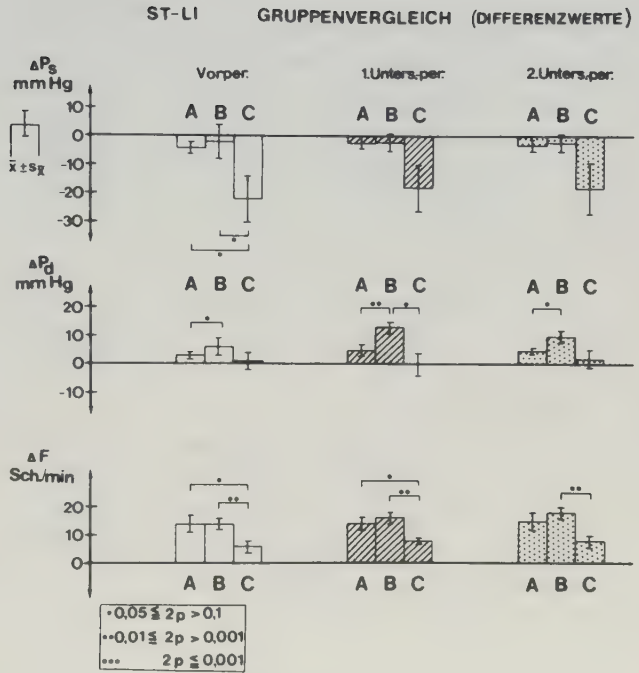
In der Deutung dieses Befundes könnte darauf verwiesen werden, daß Hochdruckkranke in der Regel auf Belastungen - wie sie die Trepphenphase darstellt - mit einer überschießenden Reaktion antworten. In der Gruppe der unbehandelten Hochdruckkranken kommt diese Reaktionsweise besonders deutlich zum Tragen, da sie nicht medikamentös gebremst wird.

Um bei dem Gruppenvergleich der Kreislaufreaktionen einen möglicherweise verfälschenden Einfluß der hypertonen Ausgangswerte in den Gruppen B und C auszuschließen, erfolgte aus schon geäußerten Überlegungen auch hier wiederum der Vergleich von Differenzwerten. Die Abbildungen 16 bis 19 und ihre Wertetabellen zeigen den Vergleich der Differenzwerte ST-LI, GE-LI, TR-LI und WILI-LI zwischen den Gruppen nach Perioden getrennt. Die Darstellung entspricht derjenigen der Abbildung 15, nur werden anstelle der Originalwerte MW-LI, MW-ST, MW-GE, MW-TR und MW-Wili die Differenzwerte ST-LI, GE-LI, TR-LI und WILI-LI miteinander verglichen.

Die Abbildung 16 vergleicht die Kreislaufumstellung im ST der drei Gruppen miteinander. In der Gruppe C kommt es in allen drei Perioden zu einem ausgeprägten systolischen Blutdruckabfall, wobei der Druckabfall in der Vorperiode besonders deutlich ausfällt und in den folgenden Untersuchungsperioden vom Betrag her geringer wird. Die Gruppen A und B hingegen zeichnen sich durch einen viel geringeren Blutdruckabfall aus, wobei die Gruppe B in allen drei Perioden die kleinsten Druckabfälle aufweist. Der größte systolische Druckabfall in der Gruppe C erreicht in der Vorperiode einen signifikanten Unterschied zu denjenigen der Gruppen A und B.

Abb. 16:

Änderung der Blutdruck- und Pulsmittelwerte in der Aktionsphase ST im Vergleich zur Ruhephase LI. Vergleich der Parameter zwischen den Gruppen nach Perioden getrennt. Wertaufstellung siehe Tabelle 12.



Da die systolischen Druckabfälle in den Untersuchungsperioden für alle Gruppen kleiner werden, ist eine Signifikanz der Unterschiede in den Untersuchungsperioden nicht mehr nachweisbar. Möglicherweise ist es damit durch die Untersuchungssubstanz zu einer Abschwächung des insbesondere bei behandelten Hochdruckkranken vorhandenen systolischen Blutdruckabfalls in Orthostase gekommen.

Bei den diastolischen Blutdruckänderungen reagiert die Gruppe B mit dem stärksten diastolischen Druckanstieg, die Gruppe C mit dem geringsten. Der Unterschied in der Höhereinstellung des diastolischen Drucks ist in der Vorperiode zwischen den Gruppen A und B signifikant. In den Untersuchungsperioden kommt es für alle Gruppen zur stärkeren Erhöhung des diastolischen Drucks, sieht man von der

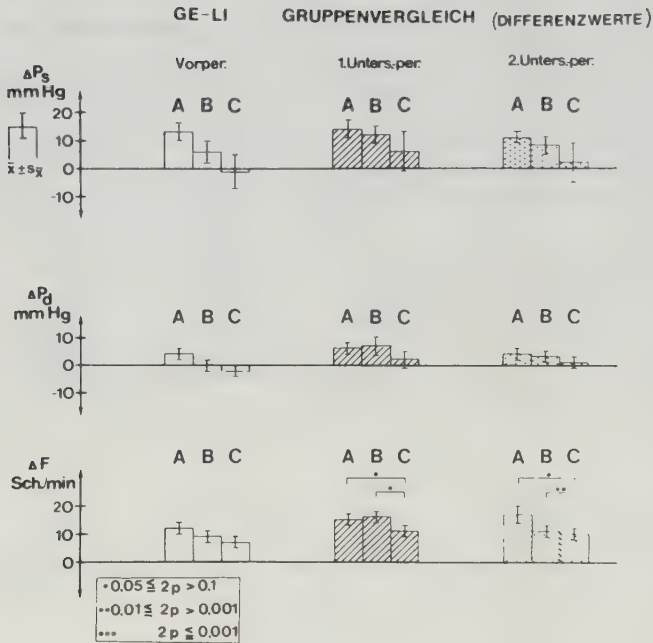


Abb. 17: Änderung der Blutdruck- und Pulsmittelwerte in der Aktionsphase GE im Vergleich zur Ruhephase LI. Vergleich der Parameter zwischen den Gruppen nach Perioden getrennt. Werteaufstellung siehe Tabelle 13.

Gruppe C in der 1. Untersuchungsperiode ab. Demzufolge steigt in der 1. Untersuchungsperiode das Signifikanzniveau zwischen der Gruppe A und B, der Unterschied in der Erhöhung des diastolischen Drucks zwischen B und C in der 1. Untersuchungsperiode signifikant. Bei der Änderung der Pulsfrequenz im ST zeigen alle drei Gruppen geringe Pulserhöhungen in den Untersuchungsperioden im Vergleich zur Vorperiode. Die Gruppen A und B reagieren auf die Kreislaufumstellung mit etwa dergleichen Pulserhöhung, die Gruppe C dagegen ist von vornherein durch eine viel niedrigere Pulsfrequenzsteigerung im ST gegenüber dem LI gekennzeichnet und hebt sich dadurch signifikant besonders von der Gruppe B in allen Perioden ab. Eine signifikant niedrigere Pulsfrequenzsteigerung für die Gruppe C im Vergleich zu A besteht in der Vorperiode und der 1. Untersuchungsperiode.

Abbildung 17 zeigt die Kreislaufreaktion der Gruppen in der Phase GE. Die größten Zugewinne sowohl für den systolischen als auch diastolischen Blutdruck und Puls im Vergleich zum LI zeigt die Gruppe A, während C für alle drei Kreislaufparameter die geringsten Steigerungen im GE verzeichnet und die Gruppe B in einer Mittelstellung liegt. Beim Vergleich der Untersuchungsperioden mit der Vorperiode kommt es in den Untersuchungsperioden zu einem stärkeren Zugewinn der systolischen und diastolischen Blutdruck- und Pulsdifferenzen. Dies wird für alle drei Kreislaufparameter besonders deutlich in den Gruppen B und C, während die Zugewinne für die Gruppe A geringer ausfallen.

Bei den Pulswerten fällt wiederum auf, daß die Gruppe C die niedrigste Pulsfrequenzsteigerung aufweist. Es kommt für alle Gruppen zu einer leichten Erhöhung der Pulsfrequenzdifferenzen in den Untersuchungsperioden. Darüber hinaus tritt eine unterschiedliche Reaktion zwischen den einzelnen Gruppen dergestalt ein, daß die Pulsfrequenzsteigerungen in den Gruppen B und C signifikant geringer ausfallen als in der Gruppe A. Dies ist in der Vorperiode nur als nicht signifikanter Trend erkennbar.

Die Abbildung 18 demonstriert die Kreislaufänderungen in der TR-phase. Bei den systolischen Blutdruckänderungen reagiert die Gruppe A auf die Belastung insgesamt mit den größten Zugewinnen, gefolgt von der Gruppe B. Auch hier zeigt die Gruppe C die geringsten positiven Änderungen. In der 1. Untersuchungsperiode kommt es für die Gruppen B und C zu einer leichten Steigerung der systolischen Druckänderungen, was sich in der 2. Untersuchungsperiode nur noch für die Gruppe C zeigt. Bei der Änderung der diastolischen Blutdruckwerte und den Pulsfrequenzen wird die Gruppe B zum Spitzenreiter, während C auch für diese beiden Werte die geringsten Zugewinne zeigt. Beim diastolischen Blutdruck und den Pulswerten zeigt sich in den Untersuchungsperioden ein deutlicher Zuwachs für die Gruppen B und C im Vergleich zur Vorperiode. Bei den Pulswerten deckt sich das Ergebnis völlig mit der bisher bekannten Konstellation der Gruppen: belastungsbedingter Pulszugewinn in den Untersuchungsperioden für alle drei Gruppen. Am geringsten ist diese belastungsbedingte Steigerung in der Gruppe der behandelten Hoch-

druckkranken (Gruppe C), wobei die Gabe der Untersuchungssubstanz keine wesentliche Abweichung mehr induziert. Im Gruppenvergleich ist die belastungsbedingte Frequenzsteigerung somit auch einheitlich in allen Perioden signifikant niedriger in der Gruppe C im Vergleich zu den Gruppen A und B.

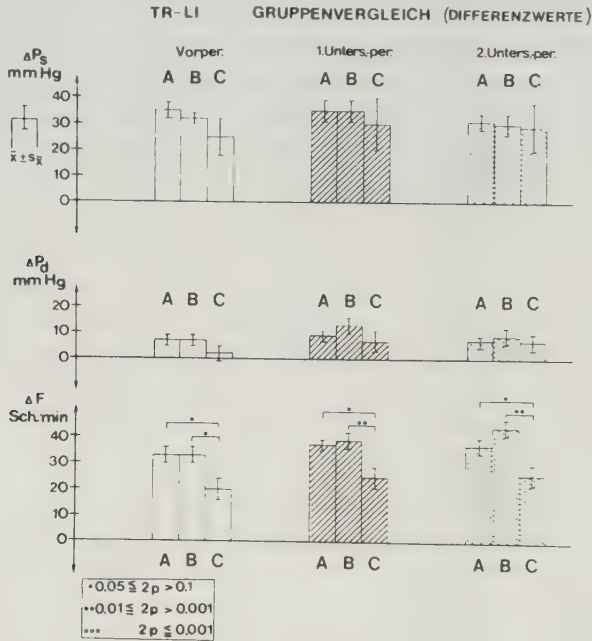


Abb. 18: Änderung der Blutdruck- und Pulsmittelwerte in der Aktionsphase TR im Vergleich zur Ruhephase LI. Vergleich der Parameter zwischen den Gruppen nach Perioden getrennt. Werteaufstellung siehe Tabelle 14.

Die Abbildung 19 veranschaulicht die Kreislaufverhältnisse in der WILI-phase. Insgesamt sind die mittleren Differenzen für alle drei Parameter (systolischer, diastolischer Blutdruck und Pulsfrequenz) äußerst gering, was darauf hinweist, daß sich die Ruhekreislaufverhältnisse nach Belastung wieder jenen vor Belastung angleichen. Die bereits in der Vorperiode leicht positiven systolischen Blutdruckdifferenzen scheinen in den Untersuchungsperioden noch etwas größer zu sein, einen ähnlichen Trend weisen diastoli-

scher Druck und Pulsfrequenz auf. Ein nennenswertes gruppendifferentes Verhalten kommt weder in der Vorperiode noch in den beiden Untersuchungsperioden zum Tragen.

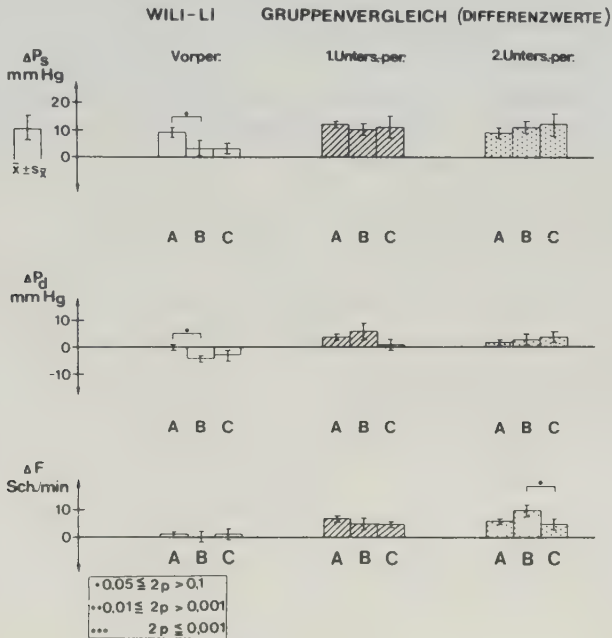


Abb. 19: Änderung der Blutdruck- und Pulsmittelwerte in der Aktionsphase WILI im Vergleich zur Ruhephase LI. Vergleich der Parameter zwischen den Gruppen nach Perioden getrennt. Werteaufstellung siehe Tabelle 15.

Insgesamt wird aus den Ergebnissen der Abbildungen 16 - 19 deutlich, daß es in den Untersuchungsphasen zu einem geringen Anstieg des systolischen und einem etwas größeren Anstieg des diastolischen Drucks gekommen ist. Letzterer ist konstanter nachweisbar und tritt deutlicher in Erscheinung. Diese Zugewinne fallen in der Regel für die Gruppen der Hochdruckkranken (B und C) stärker aus als in der Gruppe der Blutdruckgesunden (A).

Bei den Pulsfrequenzdifferenzen fällt das niedrige Niveau der Gruppe C ins Auge, was sich signifikant von den anderen Gruppen unterscheidet. Die Pulszugewinne bei den Untersuchungsperioden

sowie für die einzelnen Aktionsphasen fallen für die Gruppe C geringer aus als in den Vergleichsgruppen A und B.

9.5. ORTHOSTASE

Die Orthostase soll nach den Überlegungen die dynamischste Phase der Kreislaufregulation sein. In ihr müßten sich daher bedeutsame Umstellungen der Kreislaufregulation durch eine Pharmakongabe auch deutlicher zeigen.

9.5.1. HÄMODYNAMIK UNTER AKTIVER ORTHOSTASE

In aktiver Orthostase ändert sich der Angriffspunkt der Schwerkraft auf die Blutsäule: sie wirkt jetzt in Richtung auf die den Körper längs durchziehenden Gefäße. Dadurch addiert sich in den Gefäßen der unteren Extremität zusätzlich zum arteriellen Mitteldruck (hydraulische Komponente durch die Herzaktion) ein hydrostatischer Druck, der durch die Höhe der Blutsäule bestimmt ist. Damit kommt es zu einer massiven Zunahme der hydrostatischen Druckkomponente mit nach peripher zunehmendem Druckgradienten (25). Dies betrifft zunächst nur die Arterien, da die Venenklappen den hydrostatischen Druck abfangen, sofern sie suffizient sind. Durch die Steigerung des arteriellen Gesamtdrucks (hydraulische und hydrostatische Komponente) vergrößert sich initial die arterielle Durchblutung etwa auf den doppelten Wert. Über das Kapillargebiet kommt es zur Venenfüllung mit Anstieg des Venendrucks; der venöse Rückstrom zum Herzen setzt ein, die Venenklappen werden geöffnet und nun wirkt sich der hydrostatische Druck auch voll auf die Venen aus. Das arteriovenöse Blutdruckgefälle und damit auch die Durchblutung gehen wieder auf ihre Ausgangswerte zurück. Die Venen werden - als dünnwandige Niederdruckgefäße mit großer Volumenelastizität - durch den Druckzuwachs gedehnt und nehmen ein bestimmtes Blutvolumen auf, welches dem zirkulierenden Volumen entzogen wird. Die Dehnbarkeit der Venen bestimmt zunächst die Größe der versackenden Blutmenge, dann aber auch den Füllungsdruck im rechten Herz.

Die venösen Gefäße werden bis zur Erreichung ihres optimalen Füllungszustandes erweitert, was u.a. auch von der Beschaffenheit der

umliegenden Strukturen abhängig ist: Bindegewebe, Muskulatur, interstitieller und intrazellulärer Flüssigkeitsraum. So erfolgt schon beim Gesunden eine Verschiebung von etwa 600 - 700 ml des von der arteriellen Seite vermehrt einströmenden Blutes in die tiefen venösen Kapazitätsgefäße, die somit etwa 15 % des Gesamtblutvolumens aufnehmen.

Durch die kurzzeitige beträchtliche Blutverschiebung fällt der arterielle Blutdruck trotz Gegenregulation während etwa einer Minute deutlich ab und steigt wieder an, wenn das Versacken des Blutes in die untere Extremität beendet ist. Bei den gegenregulatorischen Mechanismen wird der arterielle Einstrom reflektorisch gedrosselt, der Venentonus im Bereich der Waden und Füße scheint sich nur wenig zu ändern (25). Über die Anpassung von Schlagvolumen, Herzfrequenz sowie peripherem Widerstand und Venentonus wird die Kompensation der veränderten Lagebedingungen versucht (2). Bezüglich der Blutvolumenreserve steht initial das Depot in der Lunge zur Verfügung, da zunächst der venöse Rückstrom für einige Zeit verringert ist und insofern auch der Füllungsdruck im rechten Herzen und damit das Schlagvolumen verkleinert ist.

Eine zusätzliche Venentonisierung könnte sich auf die Kapazität des Niederdrucksystems günstig auswirken, um die versackende Blutmenge bei der aktiven Orthostase zu verringern (39). Sollte sich durch die Medikation der Testsubstanz die ortostatische Belastbarkeit verbessern, was aufgrund der venentonisierenden Eigenschaften der Einzelsubstanzen und der Besserung des venösen Rückflusses zum Herzen mit konsekutiv vergrößertem Auswurfvolumen denkbar wäre, so könnte sich dies durch einen geringeren Anstieg der Herzfrequenz oder durch weniger deutlich ausgeprägten systolischen Blutdruckabfall oder diastolischen Anstieg zeigen.

9.5.2. ERGEBNISSE UNTER ORTHOSTASE

Innerhalb der einzelnen Gruppen zeigen sich beim Vergleich der Untersuchungsperioden mit der Vorperiode bei den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten keine auffälligen Veränderungen, insbesondere treten im großen und ganzen keine signifikanten Unterschiede auf.

Bei den Pulsfrequenzen besteht dagegen wiederum die Tendenz zur

Senkung der Herzfrequenz zwischen der Vorperiode und den beiden Untersuchungsperioden. Die Pulsfrequenzen liegen dabei in der Gruppe A in den beiden Untersuchungsperioden signifikant niedriger als in der Vorperiode; während sich ähnliche Pulssenkungen auch noch in der Gruppe B beim Vergleich der Untersuchungsperioden mit der Vorperiode zeigen, erreichen sie jedoch kein signifikantes Niveau mehr. In der Gruppe C liegt zunächst bekanntermaßen das Ausgangsniveau der Herzfrequenz niedriger. Zudem fallen die Änderungen bei den Pulsfrequenzen zwischen MWST, ST_{sof} , ST_{min} und ST_{max} bedeutend geringer aus als in den beiden anderen Gruppen, deren Pulswerte sich unter der Phase der aktiven Orthostase etwa gleich verhalten. Die Pulskurve der Gruppe C erscheint insgesamt geglättet. Trotzdem treten signifikante Änderungen zwischen der Vorperiode und der Untersuchungsperiode auf, die wiederum in einer Senkung der Herzfrequenz in den Untersuchungsphasen bestehen.

Mit der Form der Darstellung in den Abbildungen 20, 21 und 22 läßt sich ein Eindruck in die Sofortreaktion des Kreislaufs nach Übergang in die aktive Orthostase ebenso gewinnen wie Aussagen über die Schwankungsbreite des Blutdrucks während einer über insgesamt zehn Minuten durchgeführten aktiven Orthostase.

In allen drei Gruppen kommt es einheitlich zu einem erheblichen Blutdruckabfall innerhalb der ersten 30 Sekunden nach Lagewechsel, der sich dann in der weiteren Stehphase zum Mittelwert hin ausgleicht. Als Ausdruck der Regulation und Gegenregulation während der Phase der aktiven Orthostase sind die minimalen und maximalen mittleren Stehblutdruckwerte (ST_{min} und ST_{max}) anzusehen. Im optischen Vergleich des Verhaltens der mittleren Blutdruckwerte in den einzelnen Gruppen und in Gegenüberstellung der Vorperiode und Untersuchungsperiode läßt sich bei Gruppe A (Blutdruckgesunde) ein ziemlich einheitliches Bild erkennen; auch sind die maximalen Abweichungen vom Mittelwert im ST in Form des ST_{sof} und ST_{max} Wertes relativ gering, auf jeden Fall geringer als in den beiden Gruppen der Hochdruckkranken (B und C).

Darüber hinaus läßt sich aus der graphischen Darstellung der beiden letzten Gruppen (B und C) zumindest im Trend ein Pharmakoneffekt dahingehend erkennen, daß die Extremwerte (ST_{sof} und ST_{max}) als

GRUPPE A (n=16) ORTHOSTASE (ORIGINALWERTE)

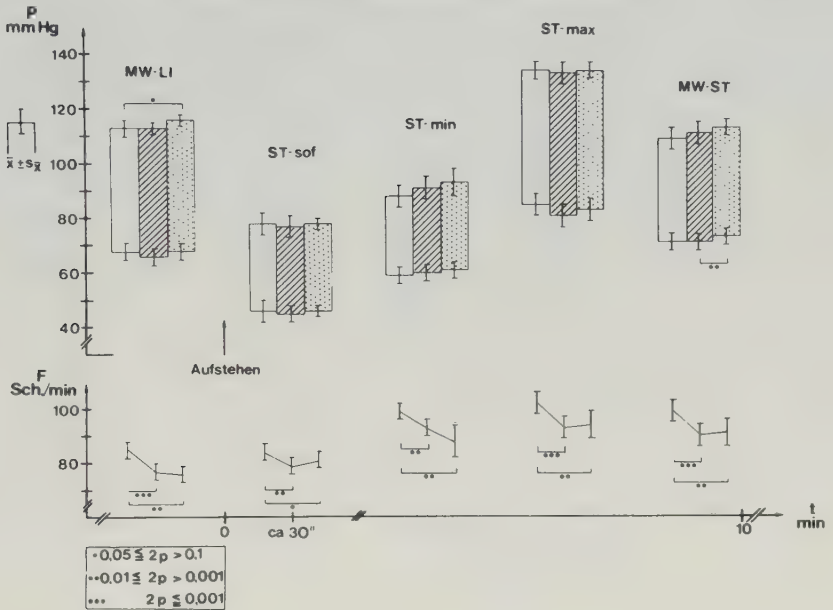


Abb. 20: Mittelwerte von Blutdruck- und Pulswerten während der aktiven Orthostase in gleicher Darstellung wie Abbildung 9. Orthostatischer Blutdruckabfall (MW-LI und STsof), Schwankungsbreite der Kreislaufregulation zwischen den Extremwerten STmin und STmax um den MW-ST. Details siehe Text. Wertaufstellung siehe Tabelle 16.

Ausdruck der maximalen Variabilität in aktiver Orthostase näher zum Mittelwert hin gelegen sind als in der Vorperiode. Auch wenn keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Vor- und Untersuchungsperioden erreicht werden, könnte dieser Trend auf einen "blutdruckberuhigenden Effekt" der Untersuchungssubstanz schließen lassen.

Vergleicht man darüber hinaus die Abbildungen 21 und 22 (Orthostasephase der Patienten ohne und mit antihypertensiver Medikation), so zeigt sich bei Nivellierung der Ausgangswerte im LI in den Mittelwerten ST_{sof} als auch ST_{min} und ST_{max} eine deutliche Erniedrigung in der Gruppe der behandelten Patienten (C). Damit ist durch die antihypertensive Therapie nicht nur das Blutdruckniveau im ST

GRUPPE B (n=13) ORTHOSTASE (ORIGINALWERTE)

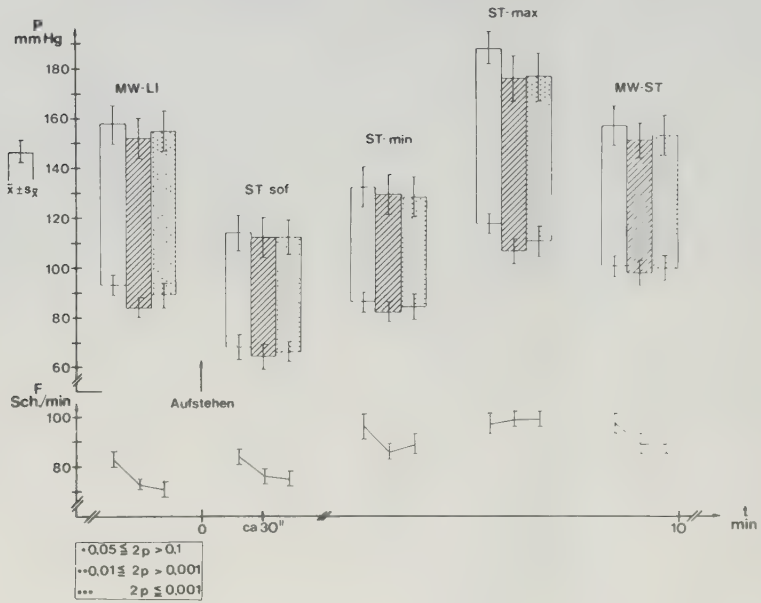


Abb. 21: Mittelwerte von Blutdruck- und Pulswerten während der aktiven Orthostase in gleicher Darstellung wie Abbildung 20. Wertaufstellung siehe Tabelle 17.

gesenkt (MW-ST), sondern auch die Schwankungsbreite zwischen den Extremwerten $ST_{\min}$ und $ST_{\max}$ reduziert worden.

GRUPPE C (n=15) ORTHOSTASE (ORIGINALWERTE)

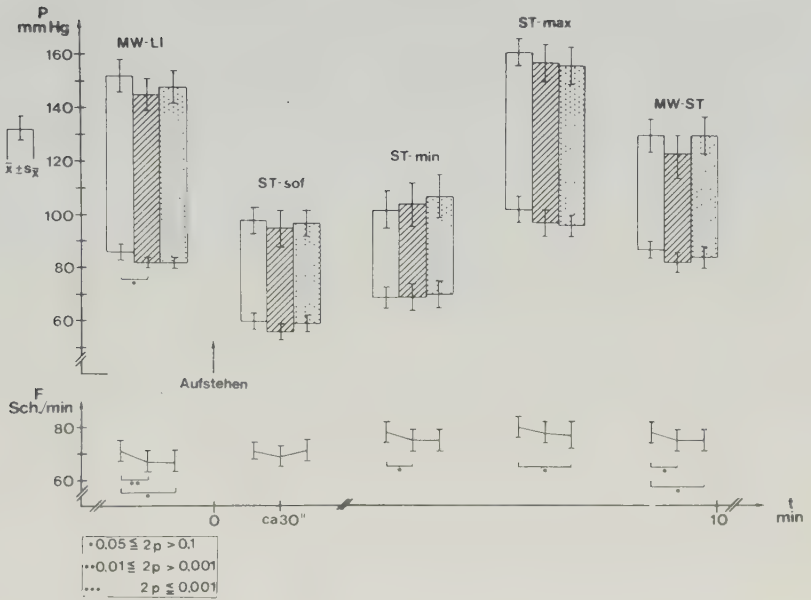


Abb. 22: Mittelwerte von Blutdruck- und Pulswerten während der aktiven Orthostase in gleicher Darstellung wie Abbildung 20. Wertaufstellung siehe Tabelle 18.

10. DISKUSSION

10.1. BLUTDRUCKWIRKUNGEN DER EINZELSUBSTANZEN

Von den einzelnen Substanzen des Kombinationspräparates sind folgende Wirkungen beschrieben worden:

RAUBASIN

Gemäß dem Wirkprinzip des Raubasin resultiert aus der Zunahme des Venentonus (durch direkten Gefäßangriff) ein gesteigerter venöser Rückfluß mit vermehrtem Blutangebot an das rechte Herz. Hier kommt es unter der Voraussetzung eines suffizienten Myocards überwiegend zu einer schlagvolumenbedingten Zunahme des Herzminutenvolumen. Auf der arteriellen Seite des Kreislaufs kommt es zu einer Gefäßdilatation durch Abnahme des peripheren arteriellen Widerstandes; dabei wird die drohende Blutdrucksenkung durch das erhöhte Herzminutenvolumen abgefangen.

Da insbesondere das Ausmaß des venentonisierenden Raubasineffektes von der Ausgangslage des Venentonus und der individuell unterschiedlichen Ansprechbarkeit abhängig ist, (siehe 2.3.1.), kann die Raubasingabe gelegentlich zu einer stärkeren Blutmobilisation mit Steigerung des Herzminutenvolumen führen. Diese manifestiert sich in einem Anstieg von Blutdruck und Puls. Diese Reaktion wird mit vom Tonuszustand der arteriellen Gefäße beeinflusst (10). Vereinzelt zeigt dies sich besonders bei gesunden Probanden. Eine leichte Senkung des arteriellen Widerstandes tritt gelegentlich ebenso auf, diese Reaktion findet sich jedoch eher bei Gefäßkranken. Insgesamt bleibt festzuhalten, daß unter der üblichen Dosierung die weitaus größte Anzahl von Patienten keine Veränderung von Blutdruck und Puls zeigen, bei einem kleinen Teil individuell sehr verschiedene und insgesamt nicht signifikante Änderungen des Blutdruckes nach oben oder unten auftreten können.

DIHYDROERGOCRISTIN

Der Wirkungsmechanismus des Dihydroergocristin zeichnete sich durch eine ausgeprägte alpha-sympatholytische Wirkung mit peripherer Gefäßdilatation aus. Daneben besteht eine deutliche zentrale Komponente mit Senkung des Sympathikotonus und Dämpfung der Kreislauf-

reflexe. Auf die spezifische konzentrationsabhängige Reaktion des venösen und arteriellen Gefäßgewebes soll noch einmal hingewiesen werden (siehe 3.3.). Der größte Teil der gesunden Versuchspersonen reagierte auf eine Dosis von 0,5 mg mit systolischem und diastolischem Blutdruckabfall bei unverändertem Venendruck. Dies ist Ausdruck der adrenolytischen Wirkung des Dihydroergocristin ohne gefäßkonstriktorische "Intrinsic activity" bei gleichzeitig geänderter zentraler Gefäßregulation. Ein kleiner Teil zeigt dagegen bei gleichem oder leicht gesenktem systolischem Blutdruck einen konstanten bzw. ansteigenden diastolischen Druck, letzteres mit Steigerung des venösen Drucks. Dieser seltener auftretende Effekt kann gedeutet werden als noch bestehende schwache vasokonstriktorische Wirkung (22), die bei gegebener individueller Ansprechbarkeit des Patienten zur Auswirkung kommen kann. Diese tonisierende Wirkung des Dihydroergocristin ist im Vergleich zum Dihydroergotamin wesentlich schwächer, da sich beim Dihydroergotamin diese Wirkung bei allen Patienten zeigte. Auch hier verringerte sich die Pulsfrequenz, was über die Senkung des zentralen Sympathikotonus gedeutet werden soll.

DIHYDROERGOTAMIN

Dihydroergotamin zeigt nach pharmakologischen Studien eine deutliche vasokonstriktorische Komponente mit Anhebung des diastolischen und des venösen Druckes. Dabei tritt gleichzeitig eine Abnahme der Pulsfrequenz wohl über eine Senkung des zentralen Sympathikotonus ein. Der systolische Blutdruck zeigt dabei kein einheitliches Verhalten, was auch von anderen Untersuchern erwähnt wird. Konstanz sowie leichtes Abfallen oder Ansteigen sind möglich, wobei die alpha-sympatholytische Wirkung des Dihydroergotamin offenbar schwach ausgeprägt und zudem abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten ist. Auch Hochdruckkranke reagieren nicht mit einem stärkeren Absinken des systolischen Blutdruckes, was als weiterer Hinweis auf die wohl geringe alpha-sympatholytische Eigenschaft des Dihydroergotamin aufgefaßt werden kann (22). Das Ausmaß des bei behandelten Hochdruckkranken oft erheblichen orthostatischen Blutdruckabfalls kann durch Dihydroergotamin zudem vermindert werden,

wie KRÖNIG et al nachweisen konnten (27). Bei gesteigertem Venendruck ist ebenfalls die Abnahme der Pulsfrequenz auffallend. Ein medikamentös nicht beeinflusstes Herz würde bei einem Anstieg des Venendrucks mit einer Frequenzsteigerung antworten. ROTHLIN (42) charakterisiert die Senkung der Pulsfrequenz durch eine Erhöhung des Vagotonus am Herzen, wofür ebenfalls die Verlängerung der Anspannungs- und Austreibungszeit sprechen (8). Denkbar jedoch wäre auch eine Dämpfung der physiologischen Reflexe der Barorezeptoren durch die oben beschriebene Kreislaufdepression.

Sowohl Dihydroergotamin als auch Dihydroergocristin zeigen somit eine einheitlich auftretende zentrale Wirkung am Vasomotorenzentrum, die sich in der Senkung der Pulsfrequenz niederschlägt. Dagegen haben beide Substanzen primär unterschiedliche Wirkungen, die entweder durch Adrenolyse oder Tonisierung gekennzeichnet sind. Die effektiv eintretende Reaktion an den Gefäßen ist neben der Wahl der Substanz noch von der Dosis und der individuellen Ansprechbarkeit der Gefäße des Patienten auf die noch bestehende Restwirkung der beiden Substanzen abhängig. Verabreicht man beide Alkaloide zusammen, so könnte sich theoretisch folgende Wirkung abzeichnen: die tonisierende Wirkung des Dihydroergotamin steht am venösen Schenkel ganz im Vordergrund. Auf der arteriellen Seite überlagern die vornehmlich zentral tonussenkende und peripher alpha-sympatholytische Wirkungskomponenten des Dihydroergocristin den eventuell noch schwach tonisierenden Effekt des Dihydroergotamin, so daß hier nur die Gefäßweitstellung resultiert (22). Die Pulsfrequenz wird als Ausdruck der zentralen Wirkungskomponente beider Substanzen gesenkt.

10.2. STEIGERUNG DES DURCHBLUTUNGSFÖRDERNDEN EFFEKTES

Strebt man eine Verbesserung der medikamentösen Durchblutungsförderung an, so konnte für Raubasin gezeigt werden, daß sich mit einer Steigerung der Dosis über 20 mg hinaus für die Durchblutungsförderung wenig Vorteile ergeben. Hier muß eher mit kompensatorischen Gegenregulationen des Herz-Kreislauf-Systems gerechnet werden (siehe 2.4.), die dann den Charakter von unerwünschten Nebenwirkungen annehmen. Dagegen mögen die höheren Raubasindosen für die durchblu-

tungsfördernde Therapie unter klinischen Bedingungen im Zusammenhang mit intensivem Muskeltraining und gleichzeitiger Raubasininfusion einen Sinn haben; die optimale Wirkungs-dosis des Raubasin ist jedenfalls nicht unbedingt mit einer klinisch optimalen Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen gleichzusetzen.

Will man nun eine Steigerung der Durchblutung medikamentös erreichen, so ist der Gedanke einer Kombination von Substanzen naheliegend. Der Sinn einer solchen Kombinationssubstanz liegt darin, daß man eine Durchblutungssteigerung über das Ausmaß der Einzelsubstanzen hinaus erreicht, ohne dabei die unerwünschten Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen (wie sie ja insbesondere in höheren Dosierungen auftreten) in Kauf nehmen zu müssen. Dies beabsichtigt die getestete Kombination von Raubasin, Dihydroergocristin und Dihydroergotamin in der Dosierung 1 ml $\approx$ 30 Tropfen = Raubasin 8 mg, Dihydroergocristin 0,8 mg, Dihydroergotamin 0,2 mg.

Bei dem Vergleich der Dosierungen der beiden Alkaloide darf man sich jedoch nicht von der absoluten Dosishöhe der Substanzen Dihydroergocristin und Dihydroergotamin leiten lassen. Man muß bedenken, daß jede Substanz ihre eigene Pharmakokinetik und dementsprechend Dosis-Wirkungs-Beziehung aufweist. Dabei liegen Dihydroergotamin und Dihydroergocristin in ihrem Dosis-Wirkungs-Bereich um eine Zehnerpotenz auseinander, stehen also in der hier angebotenen Kombination in einem mehr ausgewogenen Verhältnis, als es zunächst der reine Dosisvergleich annehmen läßt (50).

Versucht man die Wirkungen der Kombinationssubstanz auf das kardiovaskuläre System aufgrund der pharmakologischen Erkenntnisse rein theoretisch zu prognostizieren, so könnte dies in eine Hypothese gekleidet wie folgt aussehen: Raubasin tonisiert den venösen Schenkel und wird in dieser Wirkung vom Dihydroergotamin unterstützt. Damit kommt es zu einer herzwärtsgerichteten Mobilisation von venösem Blut. Der Venendruck nimmt zu und die Strömungsgeschwindigkeit in der venösen Peripherie wird gesteigert. Eine tonisierende Wirkung auf den arteriellen Schenkel wird durch die zentrale Komponente des Dihydroergocristin weitgehend abgeblockt. Über die Zunahme des Schlagvolumens tritt eine Vergrößerung des Herzminutenvolumens ein.

Unter der zentralen Wirkungskomponente von Dihydroergocristin und Dihydroergotamin kommt es unter Umständen zu einer Senkung des Sympathikotonus, die sich am Herzen in Form einer Frequenzsenkung zeigt.

Raubasin und Dihydroergocristin führen aufgrund ihrer direkt peripher angreifenden und zudem alpha-sympatholytischen Wirkung zu einer Dilatation des arteriellen Schenkels und damit vermehrten peripheren Durchblutung. Diese Wirkung wird durch die Umstellung der zentralen Gefäßregulation besonders durch Dihydroergocristin unterstützt. Die tonisierende Wirkung des Dihydroergotamin auf den arteriellen Schenkel wird durch die sich überlagernde zentral tonus-senkende Wirkung des Dihydroergocristin weitgehend blockiert (22). Dadurch überwiegt im arteriellen Schenkel die Dilatation.

Als Ausdruck der ausgeprägten Venentonisierung könnte es zu einer leichten Steigerung des diastolischen Blutdrucks kommen. Dabei ist zu bedenken, daß bereits kleine zusätzliche Tonisierungen des venösen Systems zu einer ausgeprägten Blutvolumenverschiebung führen können.

Der systolische Blutdruck könnte durch die "Restaktivität" der Substanzen Dihydroergocristin und Dihydroergotamin sowie die individuelle Ansprechbarkeit des Patienten beeinflußt werden. Leichte Steigerung (durch Zunahme des Herzminutenvolumens, durch konstringierende "Restwirkung" der Mutterkornalkaloide), Konstanz sowie leichtes Abfallen (durch Adrenolyse) könnten möglich sein. Sollte es zu einer Herzfrequenzsenkung durch die zentralen Wirkungskomponenten der Mutterkornalkaloide kommen, so müßte bei konstantem systolischen Blutdruck eine deutliche Herzminutenvolumenzunahme über die Steigerung des Schlagvolumens stattgefunden haben. Sollte sich diese Wirkungsweise der Kombinationssubstanz im Experiment bestätigen, so würde bei minimalen Auswirkungen auf den systolischen Blutdruck mit dieser Kombination eine ausgeprägte Gefäßerweiterung bei suffizientem Myocard möglich sein.

10.3. TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZU DEN EINZELKOMPONENTEN UND DEREN KOMBINATION

Zunächst sollen die tierexperimentellen Ergebnisse mit den Einzelkomponenten und deren unterschiedlichen Kombinationen auf das Kreislaufsystem an wachen Hunden nach Untersuchungen von MARCHETTI/WAGENER (35) wiedergegeben werden. Diese Untersuchungen erscheinen deshalb von Bedeutung, als hier bei gleichen Tieren eine Stichprobe vorliegt, die den Vergleich zwischen den Einzelsubstanzen und deren Kombinationen direkt zuläßt. Es sei darauf hingewiesen, daß insbesondere Kreislaufuntersuchungen an wachen Hunden eine sehr hohe Äquivalenzrate zu Kreislaufbefunden am Menschen aufweisen (50). Die hier durchgeführten Untersuchungen erfolgten zudem mit praktisch den gleichen Methoden, wie denjenigen der vorliegenden Arbeit. Bei den wachen Hunden waren die Meßwertaufnehmer einige Wochen vor dem Test operativ implantiert worden. Der systemische Druck wurde unter Verwendung von Statham-Elementen registriert und die Pulsfrequenz durch Integration aus der Puls-Druck-Amplitude ermittelt. Der Flow in der Arteria iliaca wurde unter Verwendung eines Elektromagnetic-Flowmeters gemessen. Die Gefäßwiderstände wurden errechnet. Die Einzelkomponenten bzw. deren Kombinationen wurden alle gleichermaßen peroral in Dosen von 0,3 ml/kg KG gegeben, wobei die Einzelsubstanzen jeweils in der gleichen Konzentration pro Milliliter enthalten sind wie im Gesamtpräparat. Die Befunde wurden 90 Minuten nach Substanzgabe erhoben. Sie sind in der nachstehenden Tabelle 4 in Anlehnung an MARCHETTI und WAGENER (35) als Änderung in Relativprozent zum Kontrollwert wiedergegeben und im folgenden beschrieben:

RAUBASIN (R) (Zeile 1)

Raubasin bewirkt im wesentlichen eine Steigerung der peripheren Durchblutung mit einem deutlichen Anstieg des Flow in der Arteria iliaca. Parallel hierzu wird der periphere Widerstand vermindert.

Substanz (en)	Zahl der Ver- suche	Änderung zum Kontrollwert in Rel % 90 min nach 0,3 ml/kg KG			
		Herz- frequenz	Mittl. art. Druck	Flow. Art. iliaca	Widerstand Art.iliaca
R	6	+ 7 %	- 4 %	+ 23 %	- 15 %
DHC	5	- 20 %	- 8 %	+ 5 %	- 14 %
DHE	5	-	+ 3 %	+ 4 %	-
R + DHE	5	+ 12 %	+ 7 %	+ 24 %	- 19 %
R + DHC	5	+ 10 %	+ 4 %	+ 15 %	- 19 %
DHE + DHC	4	- 20 %	+ 7 %	+ 6 %	+ 6 %
R+DHE+DHC	7	+ 2 %	- 3 %	+ 45 %	- 36 %

Tab. 4: Tabellarische Zusammenstellung von tierexperimentellen Ergebnissen in Anlehnung an MARCHETTI/WAGENER (35). Details siehe im Text.

DIHYDROERGOCRISTIN (DHC) (Zeile 2)

Dihydroergocristin führt im wesentlichen zu einem Abfall der Herzfrequenz. Gleichzeitig resultiert eine Abnahme des peripheren Widerstandes bei leichtem Abfall des systolischen Blutdruckes. Dihydroergocristin kennzeichnet sich hier also als alpha-sympatholytische Substanz mit gleichzeitiger zentraler Wirkungskomponente in Form einer Senkung der Pulsfrequenz.

DIHYDROERGOTAMIN (DHE) (Zeile 3)

Nach Dihydroergotamin sind alle gemessenen Parameter praktisch unbeeinflusst mit Ausnahme einer geringen Steigerung des Flow in der Arteria iliaca und des arteriellen Mitteldruckes, was als Ausdruck der vasokonstriktorischen Komponente gedeutet werden soll. Eine zentrale Wirkkomponente in Form einer Senkung des Sympathikotonus mit Senkung der Pulsfrequenz ist hier nicht nachweisbar.

KOMBINATION VON RAUBASIN MIT DIHYDROERGOTAMIN

UND RAUBASIN MIT DIHYDROERGOCRISTIN (Zeilen 4 und 5)

Die Kombinationen von Raubasin sowohl mit Dihydroergotamin als auch

mit Dihydroergocristin bewirken im wesentlichen beide eine Durchblutungssteigerung bei vermindertem peripheren Widerstand. Diese Effekte gehen über das Ausmaß der Einzelsubstanzen hinaus. Zugleich zeigen Pulsfrequenz und mittlerer arterieller Druck eine leichte Zunahme.

KOMBINATION VON DIHYDROERGOCRISTIN UND DIHYDROERGOTAMIN (Zeile 6)

Unter dem Einfluß der beiden Mutterkornalkaloide erfährt lediglich die Herzfrequenz eine deutliche Abnahme.

KOMBINATION VON RAUBASIN, DIHYDROERGOCRISTIN UND DIHYDROERGOTAMIN (Zeile 7)

Gegenüber den Effekten der Einzelkomponenten und der Zweierkombinationen zeigt die Dreierkombination die größte Steigerung des arteriellen Flow und die eindruckvollste Abnahme des peripheren Widerstandes. Blutdruck und Pulsfrequenz werden fast nicht beeinflusst. In Form dieser Kombination zeigt sich die eingangs schon beschriebene Feststellung, daß man durch Kombination von Substanzen neue Wirkungsweisen erzielen kann, indem erwünschte Eigenschaften verstärkt (hier: periphere Durchblutungssteigerung und Widerstandsabnahme der Gefäße) und unerwünschte Eigenschaften gemildert werden (hier: Einfluß auf den Gesamtkreislauf in Form von Herzfrequenz und Blutdruck).

10.4. DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

Aufgrund dieses tierexperimentell belegten äußerst günstigen Verhältnisses zwischen erwünschtem therapeutischen Effekt (Durchblutungsförderung) und nahezu fehlender Beeinflussung von arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz schien es sinnvoll, die Ergebnisse am Menschen dahingehend zu überprüfen, ob sich eine Beeinträchtigung von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie der Pulsfrequenz unter Alltagsbedingungen nachweisen läßt.

Wie im Kapitel "Ergebnisse" dargelegt, kommt es weder bei Blutdruckgesunden noch bei unbehandelten oder antihypertensiv behandelten Hochdruckkranken im Mittel nach akuter Gabe der Untersuchungssubstanz zu einer nennenswerten Abweichung der Meßwerte gegenüber den

jeweiligen Vorperioden. Dies gilt sowohl für die Werte in körperlicher Ruhe, als auch unter alltäglichen Belastungen bei aktiver Orthostase, Gehen zu ebener Erde und Treppensteigen.

In allen drei Kollektiven war der bekannte Blutdruckverlauf unter alltäglicher Belastung sowohl in der Vorperiode als auch in den beiden Untersuchungsperioden eine und zwei Stunden nach Pharmakongabe erhalten geblieben. Dabei bleiben unter aktiver Orthostase die systolischen Blutdruckwerte (außer der Gruppe C der behandelten Hochdruckkranken) nahezu gleich den vorangegangenen Werten im Liegen, während die diastolischen Werte um 5 - 10 mmHg ansteigen. Eine Ausnahme ist lediglich bei der Gruppe der behandelten Hochdruckkranken zu verzeichnen, indem ein Abfall des systolischen Halte-drucks im Stehen nachweisbar wird. Dies geschieht möglicherweise durch die laufende Medikation antihypertensiv wirksamer Substanzen.

Leichte körperliche Belastung wie Gehen zu ebener Erde führte in allen drei Kollektiven zu einem Blutdruckzugewinn von 10 - 20 mm Hg systolisch und etwa 5 mm Hg diastolisch. Die stärkere körperliche Belastung während des Treppensteigens führte zu einem Druckzugewinn im Vergleich zum Ausgangswert in Ruhe (Liegen) von systolisch etwa 40 und diastolisch 15 mm Hg.

Die bestehenden geringfügigen Abweichungen des systolischen Blutdrucks zwischen der Vorperiode und den Untersuchungsperioden mit leichtem Anstieg bzw. mäßiger Senkung der Druckwerte bleiben in der Gesamtschau der Ergebnisse ohne große Bedeutung. Einerseits ist wegen der Dynamik der Kreislaufregulation bei Wiederholen einer Aktionsphase nicht exakt mit dem gleichen Kreislaufverhalten zu rechnen. Unter Umständen ist sogar (auch während dieser kurzen Untersuchungsphase mit dreimaligem Wiederholen des Untersuchungsablaufs) bei den Probanden mit einem gewissen Trainingseffekt zu rechnen. Dieser könnte sich darin zeigen, daß bei Wiederholen einer Aktionsphase die systolischen oder diastolischen Druckanstiege geringer ausfallen als im ersten Untersuchungsablauf. Zum anderen muß das individuelle Ansprechen der Probanden auf die bestehenden "Restwirkungen" der beiden Substanzen Dihydroergocristin und Dihydroergotamin berücksichtigt werden. So berichten HAMMERSCHMIDT und ODENTHAL

(22) über vereinzelte systolische Blutdruckanstiege und auch Abfälle als individuelle Reaktion auf die "Restwirkungen" von Dihydroergocristin und Dihydroergotamin.

Für das diastolische Blutdruckverhalten ist auffällig, daß sich in allen drei Kollektiven bei der Darstellung der Differenzwerte eine leichte Steigerung des diastolischen Blutdruckes zwischen den beiden Untersuchungsperioden und der Vorperiode nachweisen läßt, die zum Teil signifikant ausfällt. Dabei ist zu bedenken, daß durch die Darstellung der Differenzwerte die Kreislaufregulationen auf den "Liegenwert" der jeweiligen Vor- bzw. Untersuchungsperiode bezogen werden und somit ein besserer Vergleich zwischen den Perioden möglich wird, da die für die Beurteilung störenden Schwankungen zwischen den Perioden innerhalb der Liegenphase durch diese Betrachtungsweise ausgeschlossen werden. Diese mäßigen diastolischen Drucksteigerungen könnten als Ausdruck einer venösen Tonisierung gewertet werden, zumal sich bei der Verabreichung von Dihydroergotamin regelmäßig diastolische Blutdrucksteigerungen nachweisen lassen (22, 39).

Eine unterschiedliche Reaktion im Blutdruckverhalten auf die Pharmakongabe konnte für die einzelnen Kollektive nicht nachgewiesen werden. Abgesehen von dem ausgeprägten systolischen Blutdruckabfall in der Stehphase bei der Gruppe C der behandelten Hochdruckkranken und dem stärkeren diastolischen Druckanstieg der Gruppe B der unbehandelten Hochdruckkranken ebenfalls in der Phase der aktiven Orthostase unterscheiden sich die Gruppen A, B und C in ihren systolischen und diastolischen Blutdruckreaktionen auf die Pharmakongabe nicht wesentlich voneinander. Insbesondere kommt es zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen den Kollektiven. Beachtenswert sind jedoch die Unterschiede im Verhalten der Pulsfrequenz. Die Pulsfrequenzen verhalten sich unter der alltäglichen Belastung entsprechend den Erwartungen mit leichtem Anstieg während der aktiven Orthostase und stärkerem Anstieg während des Gehens und der Treppenphase. Die größten Pulsfrequenzanstiege zeigt dabei die Gruppe der unbehandelten Hochdruckkranken (Gruppe B), was besonders deutlich in der Treppenphase wird. Dies kann sicher als Ausdruck der gestörten Regulation mit überschießender sympathikotoner Reaktion

auf Belastungen hin bei Hochdruckkranken gewertet werden. Die Gruppe C der behandelten Hochdruckkranken zeigt von allen drei Kollektiven die niedrigsten Ausgangswerte in der Pulsfrequenz und die geringsten Steigerungen auf Belastung hin, was wohl auf die im wesentlichen antisymphathikoton wirkende antihypertensive Medikation zurückgeführt werden kann. Wesentlich erscheint, daß es in allen drei Kollektiven unter der Pharmakongabe zu einer Senkung der Pulsfrequenz kommt, die statistisch signifikant ausfällt.

In Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Ergebnissen läßt sich durch unsere Untersuchungen zumindest im Trend eine geringfügige Stabilisierung der mittleren diastolischen Drucke unter Alltagsbelastungen nach Gabe der Untersuchungssubstanz aufzeigen, die die insbesondere bei Hochdruckkranken eher überschießende Variabilität des Blutdrucks "dämpft". Dies konnte anhand der Detailuntersuchungen in aktiver Orthostase nachgewiesen werden. Letztlich kam es erwartungsgemäß ziemlich einheitlich zu einer geringfügigen Absenkung der Pulsfrequenz unter der Untersuchungssubstanz.

Ein unmittelbarer Vergleich mit entsprechenden Ergebnissen anderer Autoren war nicht möglich, da uns derartige Ergebnisse aus der Literatur nicht bekannt geworden sind. Eine ähnliche Untersuchung unter Monotherapie mit Raubasin (KRÖNIG et al) zeigte - trotz wesentlich höherer und z.T. parenteral verabreichter Dosen - dennoch keine gravierenden Abweichungen der Alltagsblutdruckwerte (27).

Eine wesentliche Voraussetzung für die Praktikabilität in der breiten Anwendung der vorgenannten Untersuchungssubstanz ist die weitgehende Neutralität hinsichtlich des Blutdruck- und Pulsfrequenzverhaltens. Dies gilt nicht nur unter Ruhebedingungen, sondern insbesondere auch unter alltäglicher körperlicher Aktivität, welche bekanntermaßen eine weitere wichtige Stütze im Gesamtbehandlungskonzept arterieller Durchblutungsstörungen darstellt. Die Motivation zu einem aktiven Gefäßtraining könnte nämlich beim Patienten eine empfindliche Einschränkung finden, wenn es durch die durchblutungsfördernde Substanz zu einem nennenswerten Blutdruckabfall käme. Unsere Untersuchungen zeigen aber, daß dies für die ausgewogene Kombination von Raubasin, Dihydroergocristin und Dihydroergotamin nicht

der Fall ist.

10.5. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

Im folgenden sollen einige Ergebnisse von klinischen Untersuchungen des Pharmakons wiedergegeben werden. Das Kombinationspräparat wurde im Schnitt 4 - 6 Wochen in der Dosierung von 3 x 20 Tropfen peroral gegeben. Über störende Nebenwirkungen wurde kaum berichtet.

In Untersuchungen von TRIEB und PIRNIA (48) wurde das Pharmakon bei 40 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen vornehmlich der Stadien II und III nach FONTAINE eingesetzt und die Wirkung auf minderversorgte Extremitätenabschnitte mittels der elektrischen Oszillometrie überwacht. Die Autoren interpretieren die Meßergebnisse als Hinweis auf eine Verbesserung der arteriellen Perfusion mit Verlängerung der Gehstrecke und Linderung der subjektiven Beschwerden.

In einer weiteren Studie wurde das Pharmakon durch GOEBEL und NEITZERT (18) an 15 Patienten mit Raynaud-Syndrom getestet. Zur Wirkungsobjektivierung wurde die Hautthermometrie und Venenverschlußphletysmographie nach Kälteexposition herangezogen. Die Meßwerte wurden zunächst für eine behandlungsfreie Vorperiode von vier Wochen mit Meßwerten der gleichen Methodik jeweils nach drei und sechs Wochen Behandlungszeit und solchen nach einer abschließenden dreiwöchigen Auslaßperiode verglichen. Subjektiv traten die Beschwerden eindeutig seltener oder gar nicht mehr auf. Objektiv war eine hochsignifikante Besserung zu beobachten. Der Kausalzusammenhang mit der Medikation ließ sich durch den positiven Auslaßversuch demonstrieren.

Auf einen ähnlichen subjektiven Therapieerfolg bei 13 Patienten mit Raynaud-Syndrom weisen die Studien von SCHUSTER und Frh.v. UNGERN-STERNBERG hin (46).

Die beiden Autoren berichten in einer weiteren kontrollierten Studie über subjektiv deutliche bis zum Teil erhebliche Befundbesserung bei neun Patienten mit chronisch arterieller Verschlußkrankheit des Stadiums II (46). Eine objektive Therapiekontrolle erscheint schwierig, da eine offensichtliche Diskrepanz zwischen deutlich empfundener subjektiver Besserung und fehlender objektiver

Änderung der Meßparameter besteht (45). Die Blutdruckkontrollen unter Dauermedikation zeigten bei allen Patienten unter Ruhebedingungen keine Änderung. Das Pharmakon wurde weiterhin bei 52 Patienten mit chronischen Ulcera cruris mit geringer oder stagnierender Heilungstendenz in einer Untersuchung von WINKLER angewendet (51). In 41 Fällen zeigte das Präparat bei konstanter Anwendung nach Ablauf von 8 - 12 Wochen eine Abheilung oder weitgehende Verkleinerung der Ulcera. BRÜNING testete die Durchführbarkeit einer Langzeittherapie unter Alltagsbedingungen bei 74 arbeitenden Patienten und das Auftreten eventuell unerwünschter Störwirkungen bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Patienten unter Cumarin-Behandlung (5). Dabei wurde keine besondere Anpassung der Therapien notwendig. Die subjektiven Befundänderungen der Patienten entsprechen in ihrer Qualität den schon bekannten Untersuchungen.

Zusammenfassend geht aus den Untersuchungen hervor, daß es sich bei dem Kombinationspräparat um eine von der Wirkung her wohlbegründete Kombination von drei Wirkstoffen handelt, deren erstrebte Hauptwirkung, der Steigerung der peripheren Durchblutung über das Maß der Einzelsubstanzen hinaus, eine weitgehende Blutdruckneutralität gegenübersteht. Dabei hat das Präparat selbst keinen Einfluß auf die positiv inotropen Wirkungen der Katecholamine. Ebenso bleiben gefäßregulatorische Vorgänge, zum Beispiel bei der aktiven Orthostase, vollständig erhalten. Auch am pulmonalen Kreislauf zeigten sich beim Versuchstier keine Reaktionen (35).

Der Einfluß des Präparates auf das Zentralnervensystem ist für den Menschen unter normaler Dosierung nur schwer zu beweisen, er müßte jedoch aufgrund der Wirkungen der Einzelsubstanzen postuliert werden. In den vorliegenden Untersuchungen zeigt sich eine Beeinflussung der Pulsfrequenz in Form einer leichten Senkung, die über eine Änderung der zentralen Kreislaufregulation erklärt werden könnte, wie sie für die Substanzen Dihydroergocristin und Dihydroergotamin beschrieben ist. Über einen leicht sedativen Effekt wurde bisher nicht berichtet.

Im Tierversuch dagegen läßt sich eine Wirkung des Präparates auf das ZNS zum einen in der Spontanmotilität der Maus und der Wirkung auf ihren pentobarbitalinduzierten Schlaf nachweisen (35).

In hohen Dosen läßt sich die zentrale Wirkung des Präparates an narkotisierten Hunden eindeutig demonstrieren: die pressorische Reaktion auf einen experimentellen Karotisverschluß wird mit steigender Dosis zunehmend antagonisiert und schließlich vollständig gehemmt (35).

Nebenerscheinungen des Präparates kommen erst in hohen Dosen zum Tragen. Hier zeigte sich in Tierversuchen gemäß den Erwartungen ein hypotensiver Effekt, der von einer Zunahme der Atemfrequenz und -tiefe begleitet wird. Gleichzeitig wird eine Verminderung der hypertensiven Katecholaminwirkung beobachtet, die völlig inhibiert oder sogar umgekehrt werden kann als Ausdruck der adrenolytischen Aktivität der Substanzen. Die Aufhebung des hypertensiven Karotissinusreflexes beim Hund wurde schon angeführt (35).

In diesen Dosierungen wird dann sicherlich auch beim Menschen mit einer sedativen Wirkung auf das ZNS zu rechnen sein, wogegen auch schon in üblichen Dosen mit einer verstärkenden Wirkung von Barbituraten und Anästhetika gerechnet werden muß.

Die Prüfungen auf akute Toxizität im Tierversuch zeigen, daß dem deutlich gesteigerten durchblutungsfördernden Effekt eine Toxizitätsminderung bei kombinierter Gabe der drei Substanzen gegenübersteht.

11. ZUSAMMENFASSUNG

Die medikamentöse Beeinflussung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen gehört nach wie vor zu den therapeutisch unbefriedigt gelösten Problemen. Eine wirksam peripher -arterielle Vasodilatation ist häufig aus Gründen der globalen Kreislauffunktion nicht tolerabel, auch sind Interferenzen mit der cerebralen Durchblutung denkbar. Medikamentöse Maßnahmen sollten deshalb darauf abzielen, die globale Kreislaufregulation unter Alltagsbedingungen möglichst konstant zu erhalten. Zweck der vorliegenden Untersuchung war es, die systemischen arteriellen Blutdruck- und Herzfrequenzverhältnisse vor und nach akuter Gabe einer Raubasin-Dihydroergocristin-Dihydroergotamin-Kombination am sich frei bewegenden Probanden zu untersuchen.

Als Methode kam die Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie zur Anwendung. Untersucht wurden drei verschiedene Kollektive im Rahmen einer dreistündigen intraarteriellen Messung mit standardisierten Phasen alltäglicher Belastung (10 Minuten aktive Orthostase, 10 Minuten Gehen zu ebener Erde und einmal Treppensteigen über zwei Stockwerke), jeweils eingeleitet und gefolgt von einer 20-minütigen Ruhephase im Liegen, und zwar einmal vor sowie zweimal nach oraler Gabe von 30 Tropfen vorgenannter Pharmakombination. Die Gruppe A umfaßte 16 blutdruckgesunde Patienten, die Gruppe B bestand aus 13 unbehandelten Hochdruckkranken, während sich die Gruppe C aus 15 antihypertensiv behandelten Hochdruckkranken zusammensetzte. In allen drei Kollektiven war der bekannte Blutdruckverlauf unter alltäglicher Belastung sowohl in der Vorperiode als auch in den beiden Untersuchungsperioden eine und zwei Stunden nach Pharmakongabe erhalten geblieben. Entscheidend für die Beurteilung der systemischen Kreislaufwirksamkeit ist der im statistischen Mittel nahezu gleiche Ausfall der systolischen Blutdruckmeßwerte in den beiden Perioden nach Pharmakongabe bei Vergleich mit der Vorperiode. Für den diastolischen Blutdruck dagegen läßt sich eine geringfügige Steigerung nach Pharmakongabe nachweisen. Die Pulsfrequenzen verhielten sich unter den alltäglichen Belastungen gemäß den Erwartungen. Unter der Gabe des Pharmakons kommt es in allen drei Kollektiven zu einer geringen Senkung der Pulsfrequenz, die sta-

tistisch signifikant ausfällt. Somit läßt sich mit den vorgenannten Ergebnissen belegen, daß es durch die Gabe einer Raubasin-Dihydroergocristin-Dhydroergotamin-Kombination nicht zu einer negativen Beeinflussung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in aktiver Orthostase, Gehen zu ebener Erde und mäßiger körperlicher Belastung in Form von Treppensteigen kommt. Die Herzfrequenz wird durch eine leichte Senkung sogar günstig beeinflusst.

Die Anwendung der Substanz bei der Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen ist damit nicht durch eventuell negative Einflüsse auf die systemische Kreislaufregulation limitiert. Die Durchführung eines gleichzeitigen aktiven Bewegungs- und Gehtrainings während der Behandlung mit der vorgenannten Substanz wird dem erwünschten Effekt einer Verbesserung der peripheren Durchblutung nur förderlich sein.

12. TABELLARISCHER ANHANG

	F syst.		P diast.		F	
	x	S_x^-	x	S_x^-	x	S_x^-
LI VP	113.19	2.78	67.94	3.01	84.69	2.57
ST VP	109.00	3.47	70.75	3.10	98.56	3.80
GE VP	126.37	3.25	71.75	3.39	96.81	3.70
TR VP	147.87	4.42	75.37	3.70	117.81	4.22
WILI VP	122.56	2.40	68.31	2.74	86.00	2.87
LI 1.UP	113.00	2.00	65.56	2.80	76.50	2.51
ST 1.UP	111.12	3.58	70.56	3.31	90.37	3.85
GE 1.UP	127.19	3.26	71.56	3.36	91.62	3.96
TR 1.UP	148.44	4.08	74.62	3.56	113.69	3.92
WILI 1.UP	124.94	2.01	69.50	2.70	83.19	3.26
LI 2.UP	116.15	2.07	68.12	2.73	75.50	3.05
ST 2.UP	112.75	3.06	72.87	3.19	90.50	4.47
GE 2.UP	126.81	2.97	72.31	3.47	92.12	3.99
TR 2.UP	147.19	3.63	74.87	3.55	112.37	4.85
WILI 2.UP	125.06	1.95	70.00	2.80	81.62	3.28

Tab. 5: Wertaufstellung zu Abbildung 9.

Blutdruckmittelwerte (systolisch und diastolisch) und Pulsfrequenzmittelwerte mit ihren Standardabweichungen für die Aktionsphasen der standardisierten Perioden (Vorper.: VP. 1. Untersper.: 1. + 2. UP). Gruppe A, n = 16, Originalwerte.

	P syst.		P diast.		F	
	x	S_x^-	x	S_x^-	x	S_x^-
LI VP	157.61	7.63	93.46	4.44	82.77	2.93
ST VP	155.85	7.72	99.54	4.02	97.23	3.59
GE VP	163.85	7.70	93.08	4.66	91.92	3.52
TR VP	189.23	7.85	100.61	5.32	116.23	4.77
WILI VP	160.38	7.61	89.85	4.40	82.38	3.08
LI 1.UP	152.46	7.97	84.15	3.50	72.92	2.47
ST 1.UP	150.31	7.27	96.92	4.62	89.15	3.79
GE 1.UP	164.61	7.66	91.46	5.00	89.31	3.70
TR 1.UP	187.00	8.03	97.23	5.43	113.08	4.31
WILI 1.UP	162.61	8.11	90.08	4.87	78.08	3.67
LI 2.UP	154.69	8.27	88.85	4.67	71.08	3.46
ST 2.UP	152.23	8.00	98.77	5.14	89.00	4.00
GE 2.UP	163.51	7.00	92.23	5.03	89.92	3.45
TR 2.UP	185.00	7.82	97.15	5.63	115.08	4.85
WILI 2.UP	165.23	8.23	92.08	5.02	81.08	4.02

Tab. 6: Wertaufstellung zu Abbildung 10 entsprechend Tabelle 5.
Aktionsphasen der Standardisierten Periode, Gruppe B, n = 13, Originalwerte.

	P syst.		P diast.		F	
	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$
LI VP	152.13	5.86	86.40	2.65	71.47	3.61
ST VP	130.33	5.89	87.00	3.21	77.67	3.88
GE VP	150.80	5.78	84.73	3.46	78.47	4.27
TR VP	177.20	7.66	88.80	4.24	91.60	5.73
WILI VP	155.07	6.26	83.20	2.93	72.67	3.92
LI 1.UP	144.93	6.00	81.67	2.45	67.46	3.86
ST 1.UP	126.93	7.43	81.47	4.25	75.07	3.99
GE 1.UP	150.93	6.77	83.53	3.75	78.07	4.76
TR 1.UP	174.87	9.42	88.73	5.02	92.87	5.88
WILI 1.UP	155.67	6.23	83.07	2.66	72.53	4.09
LI 2.UP	147.80	6.49	82.13	2.29	67.40	3.89
ST 2.UP	130.00	7.38	84.00	3.98	75.33	4.01
GE 2.UP	150.20	6.93	83.20	3.39	78.33	4.40
TR 2.UP	177.13	9.45	88.93	4.60	93.60	5.78
WILI 2.UP	159.93	7.00	86.20	2.59	72.27	4.15

Tab. 7: Wertaufstellung zu Abbildung 11 entsprechend Tabelle 5.
Aktionsphasen der Standardisierten Periode, Gruppe C, n = 15, Originalwerte.

		ΔP syst.		ΔP diast.		ΔP	
		x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$
ST-LI	VP	-4.19	2.11	2.81	1.16	13.87	2.58
GE-LI	VP	13.19	3.44	3.81	2.29	12.12	2.26
TR-LI	VP	34.69	3.44	7.44	2.03	33.12	3.38
WILI-LI	VP	9.37	1.89	0.37	1.16	1.31	1.11
ST-LI	1.UP	-1.85	2.07	5.00	1.51	13.87	2.45
GE-LI	1.UP	14.19	2.86	6.00	1.98	15.12	2.04
TR-LI	1.UP	35.44	3.56	9.06	1.94	37.19	2.48
WILI-LI	1.UP	11.93	1.42	3.94	1.19	6.69	1.49
ST-LI	2.UP	-3.37	1.91	4.75	1.25	15.00	2.96
GE-LI	2.UP	11.06	2.73	4.19	1.85	16.62	2.57
TR-LI	2.UP	31.06	3.19	6.75	1.72	36.87	3.27
WILI-LI	2.UP	8.94	1.77	1.87	0.85	6.12	1.01

Tab. 8: Wertaufstellung zu Abbildung 12.

Mittelwerte der Blutdruckdifferenzen (systolisch und diastolisch) und Pulsfrequenzdifferenzen mit ihren Standardabweichungen: ST-LI, GE-LI, TR-LI, WILI-LI. Gruppe A, n = 16, Differenzwerte.

	Δ P syst.		Δ P diast.		Δ F	
	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$
ST-LI VP	-1.77	5.87	6.08	2.53	14.46	1.89
GE-LI VP	6.23	4.43	-0.38	2.00	9.15	1.89
TR-LI VP	31.61	2.10	7.14	1.90	33.46	3.07
WI-LI VP	2.77	2.54	-3.61	1.31	-0.38	1.95
ST-LI 1. UP	-2.15	2.82	12.77	2.39	16.23	2.06
GE-LI 1. UP	12.15	3.38	7.31	2.75	16.38	1.67
TR-LI 1. UP	34.54	3.90	13.08	3.15	39.38	2.81
WI-LI 1. UP	10.15	2.04	5.93	2.79	5.15	1.81
ST-LI 2. UP	-2.46	2.56	9.92	1.68	17.92	2.05
GE-LI 2. UP	8.46	2.94	3.38	1.64	18.85	1.57
TR-LI 2. UP	30.31	3.50	8.69	2.64	44.00	3.13
WILI-LI 2. UP	10.54	2.21	3.23	1.62	10.00	1.79

Tab. 9: Wertaufstellung zu Abbildung 13 entsprechend Tabelle 8.
Aktionsphasen der standardisierten Periode, Gruppe B, n = 13, Differenzwerte.

		Δ P syst.		Δ P diast.		Δ F	
		x	S_x^-	x	S_x^-	x	S_x^-
ST-LI	VP	-21.80	7.59	0.60	2.61	6.20	1.74
GE-LI	VP	-1.33	5.86	-1.67	2.25	7.00	2.42
TR-LI	VP	25.07	7.42	2.40	3.49	20.13	4.39
WI-LI	VP	2.93	2.22	-3.40	1.68	1.20	1.53
ST-LI	1.UP	-18.00	8.09	-0.20	3.77	7.60	1.38
GE-LI	1.UP	6.00	7.44	1.87	2.83	10.60	2.08
TR-LI	1.UP	29.93	10.05	7.07	4.25	25.40	3.90
WILI-LI	1.UP	10.73	3.55	1.40	1.76	5.07	1.27
ST-LI	2.UP	-17.80	8.63	1.87	2.99	7.93	1.84
GE-LI	2.UP	2.40	6.51	1.20	2.20	10.27	2.43
TR-LI	2.UP	29.33	8.53	6.80	3.30	26.20	4.29
WILI-LI	2.UP	12.13	3.68	4.07	1.71	4.87	1.52

Tab. 10: Wertaufstellung zu Abbildung 14 entsprechend Tabelle 8.
Aktionsphasen der Standardisierten Periode, Gruppe C, n = 15, Differenzwerte.

	P syst.		P diast.		F	
	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$
A VP	113.19	2.78	67.94	3.01	84.69	2.57
B VP	157.61	7.63	93.46	4.44	82.77	2.93
C VP	152.13	5.86	86.40	2.65	71.47	3.61
A 1.UP	113.00	2.00	65.56	2.80	76.50	2.51
B 1.UP	152.46	7.97	84.15	3.50	72.92	2.47
C 1.UP	144.93	6.00	81.67	2.45	67.46	3.86
A 2.UP	116.15	2.07	68.12	2.73	75.50	3.05
B 2.UP	154.69	8.29	88.85	4.67	71.08	3.46
C 2.UP	147.80	6.49	82.13	2.29	67.40	3.89

Tab. 11: Wertaufstellung zu Abbildung 15.

Gegenüberstellung der Blutdruckmittelwerte (systolisch und diastolisch) und Pulsfrequenzmittelwerte mit ihren Standardabweichungen bei den Gruppen A, B und C nach Untersuchungsperioden getrennt. Aktionsphase LI, Originalwerte.

	ΔP syst.			ΔP diast.			ΔF		
	x	$S_{\bar{x}}$		x	$S_{\bar{x}}$		x	$S_{\bar{x}}$	
A VP	-4.19	2.11		2.81	1.16		13.87	2.58	
B VP	-1.77	5.87		6.08	2.53		14.46	1.89	
C VP	-21.80	7.59		0.60	2.61		6.20	1.74	
A 1.UP	-1.85	2.07		5.00	1.51		13.87	2.45	
B 1.UP	-2.15	2.82		12.77	2.39		16.23	2.06	
C 1.UP	-18.00	8.09		-0.20	3.77		7.60	1.38	
A 2.UP	-3.37	1.91		4.75	1.25		15.00	2.96	
B 2.UP	-2.46	2.56		9.92	1.68		17.92	2.05	
C 2.UP	-17.80	8.63		1.87	2.99		7.93	1.84	

Tab. 12: Wertaufstellung zu Abbildung 16.

Gegenüberstellung der Mittelwerte der Blutdruckdifferenzen (systolisch und diastolisch) und Pulsfrequenzdifferenzen mit ihren Standardabweichungen bei den Gruppen A, B und C nach Untersuchungsperioden getrennt: Aktionsphase ST in der Differenzbildung ST-LI.

	ΔP syst.		ΔP diast.		ΔF	
	x	S_x^-	x	S_x^-	x	S_x^-
A VP	13.19	3.44	3.81	2.29	12.12	2.26
B VP	6.23	4.43	-0.38	2.00	9.15	1.89
C VP	-1.33	5.86	-1.67	2.25	7.00	2.42
A 1.UP	14.19	2.86	6.00	1.98	15.12	2.04
B 1.UP	12.15	3.38	7.31	2.75	16.38	1.67
C 1.UP	6.00	7.44	1.87	2.83	10.60	2.08
A 2.UP	11.06	2.73	4.19	1.85	16.62	2.57
B 2.UP	8.46	2.94	3.38	1.64	10.85	1.57
C 2.UP	2.40	6.51	1.20	2.20	10.27	2.43

Tab. 13: Wertaufstellung zu Abbildung 17 entsprechend Tabelle 12.
Aktionsphase GE in der Differenzbildung GE-LI.

	Δ P syst.		Δ P diast.		Δ F	
	x	S_x^2	x	S_x^2	x	S_x^2
A VP	34.69	3.44	7.44	2.03	33.12	3.38
B VP	31.61	2.10	7.14	1.90	33.46	3.07
C VP	25.07	7.42	2.40	3.49	20.13	4.39
A 1.UP	35.44	3.56	9.06	1.94	37.19	2.48
B 1.UP	34.54	3.90	13.08	3.15	39.38	2.81
C 1.UP	29.93	10.05	7.07	4.25	25.40	3.90
A 2.UP	31.06	3.19	6.75	1.72	36.87	3.27
B 2.UP	30.31	3.50	8.69	2.64	44.00	3.13
C 2.UP	29.33	8.53	6.80	3.30	26.20	4.29

Tab. 14: Wertaufstellung zu Abbildung 18 entsprechend Tabelle 12.
Aktionsphase TR in der Differenzbildung TR-LI.

	ΔP syst.		ΔP diast.		ΔP	
	x	S_x^-	x	S_x^-	x	S_x^-
A VP	9.37	1.89	0.37	1.16	1.31	1.11
B VP	2.77	2.54	-3.61	1.31	-0.38	1.95
C VP	2.93	2.22	-3.40	1.68	1.20	1.53
A 1.UP	11.93	1.42	3.94	1.19	6.69	1.49
B 1.UP	10.15	2.04	5.93	2.79	5.15	1.81
C 1.UP	10.73	3.55	1.40	1.76	5.07	1.27
A 2.UP	8.94	1.77	1.87	0.85	6.12	1.01
B 2.UP	10.54	2.21	3.23	1.62	10.00	1.79
C 2.UP	12.13	3.68	4.07	1.71	4.87	1.52

Tab. 15: Wertaufstellung zu Abbildung 19 entsprechend Tabelle 12.
Aktionsphase WILL in der Differenzbildung WILL-LI.

	P syst.		P diast.		F	
	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$
MWLI VP	113.19	2.78	67.94	3.01	84.69	2.57
STsof VP	77.81	3.58	45.93	3.46	84.31	2.49
STmin VP	87.93	3.57	59.25	2.89	99.56	3.44
STmax VP	134.06	3.43	85.00	4.00	101.93	3.87
MWST VP	109.00	3.47	70.75	3.10	98.56	3.80
MWLI 1.UP	113.00	2.00	65.56	2.80	76.50	2.51
STsof 1.UP	77.06	3.78	44.50	3.17	79.00	3.35
STmin 1.UP	91.12	3.67	59.93	3.05	93.31	3.23
STmax 1.UP	132.50	3.69	81.18	4.15	92.93	3.63
MWST 1.UP	111.12	3.58	70.56	3.31	90.37	3.85
MWLI 2.UP	116.15	2.07	68.12	2.73	75.50	3.05
STsof 2.UP	77.50	2.32	45.93	2.43	80.68	3.24
STmin 2.UP	93.06	4.50	61.12	2.88	88.00	5.49
STmax 2.UP	134.06	3.15	82.62	3.78	93.93	4.75
MWST 2.UP	112.75	3.06	72.87	3.19	90.50	4.47

Tab. 16: Wertaufstellung zu Abbildung 2o.

Blutdruckmittelwerte und Pulsfrequenzmittelwerte mit ihren Standardabweichungen während der aktiven Orthostase. Gruppe A, n = 16, Originalwerte.

P syst.			P diast.			F		
	x	S _{x̄}	x	S _{x̄}	x	S _{x̄}		
MWLI	VP	157.61	7.63	93.46	4.44	82.77	2.93	
STsof	VP	114.15	7.14	67.84	4.74	84.30	3.40	
STmin	VP	131.46	7.66	85.61	4.08	96.30	4.77	
STmax	VP	186.84	7.18	117.23	3.95	98.23	3.49	
MWST	VP	155.85	7.72	99.54	4.02	97.23	3.59	
MWLI	1.UP	152.46	7.97	84.15	3.50	72.92	2.47	
STsof	1.UP	111.92	7.82	63.46	4.61	76.07	3.04	
STmin	1.UP	129.30	7.89	82.30	3.64	86.30	3.23	
STmax	1.UP	175.15	8.49	105.84	4.85	58.53	3.19	
MWST	1.UP	150.31	7.27	96.92	4.62	89.15	3.79	
MWLI	2.UP	154.69	8.27	88.85	4.67	71.08	3.46	
STsof	2.UP	112.23	7.41	66.00	4.18	74.76	3.23	
STmin	2.UP	128.23	8.43	84.30	4.94	89.38	3.97	
STmax	2.UP	176.15	8.54	109.69	5.72	89.23	3.24	
MWST	2.UP	152.23	8.00	98.77	5.14	89.00	4.00	

Tab. 17: Wertaufstellung zu Abbildung 21 entsprechend Tabelle 16.
Gruppe B, n = 13, Originalwerte der aktiven Orthostase.

		P syst.		P diast.		F	
		x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$
MWLI	VP	152.13	5.86	86.40	2.65	71.47	3.61
STsof	VP	97.80	5.14	60.33	2.89	71.20	3.37
STmin	VP	101.86	7.13	69.13	3.84	78.26	3.88
STmax	VP	161.00	5.15	101.86	4.92	79.86	4.36
MWST	VP	130.33	5.89	87.00	3.21	77.67	3.88
MWLI	1.UP	144.93	6.00	81.67	2.45	67.46	3.86
STsof	1.UP	95.33	6.50	56.33	2.55	69.20	3.79
STmin	1.UP	104.13	8.26	68.46	4.54	75.06	3.99
STmax	1.UP	156.53	6.75	96.66	4.67	78.06	4.37
MWST	1.UP	126.93	7.43	81.47	4.25	75.07	3.99
MWLI	2.UP	147.80	6.49	82.13	2.29	67.40	3.89
STsof	2.UP	96.80	5.29	58.66	2.84	71.33	3.77
STmin	2.UP	106.53	8.36	70.00	4.54	74.80	4.11
STmax	2.UP	155.86	7.39	95.66	4.27	76.80	4.46
MWST	2.UP	130.00	7.38	84.00	3.98	75.33	4.01

Tab. 18: Wertaufstellung zu Abbildung 22 entsprechend Tabelle 16.
Gruppe C, n = 15, Originalwerte der aktiven Orthostase.

13. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. DE BAKEY, M.E., G.BURCH, Th.RAY: The "borrowing-lending" hemodynamic phenomenon and its therapeutic application in peripheral vascular disturbances. Ann.Surg. 126, 850 (1947)
2. BARBEY, K.: Einfluß venenaktiver Stoffe auf die Orthostase-Frühregulation. Med.Welt 3, 142 (1969)
3. BÖHM, C.: Die medikamentöse Langzeitbehandlung der arteriellen Verschlußkrankheit. Therapiewoche 17, 1364 (1967)
4. BRAUN, W.: Ein Beitrag zur medikamentösen Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen. Med.Klin. 62, 1310 (1967)
5. BRÜNING, G.: Beobachtungen bei der ambulanten Therapie funktioneller und organischer Durchblutungsstörungen mit Defluina R. Med.Welt 26, 1737 (1975)
6. BUCK, W.: Paardifferenzen-U-Test. Arzneim.-Forsch. 25, 825 (1975)
7. DALE, H.H.: On some physiological actions of ergot. J.Physiol.London, 163, 1906
8. DELIUS, L., D.HAMMERSCHMIDT, F.ODENTHAL: Klinisch experimentelle Untersuchungen über die kreislaufdynamischen Wirkungen der hydrierten Mutterkornalkaloide. Klin.Wschr. 27, 33 (1949)
9. DIETMANN, K.: Die Förderung der Organdurchblutung durch Raubasin. Arzneim.-Forsch. 17, 969 (1967)
10. DIETMANN, K.: Tierexperimentelle pharmakologische Grundlagen der Raubasin-Wirkung. In: EHRINGER, H., E.DEUTSCH (Hrsg.): Durchblutungsstörungen, Int.Sympos., Wien, 1968; Schattauer, Stuttgart 1970
11. EHRINGER, H.: Wirkung des Raubasins auf die kapazitiven Gefäße des Unterschenkels und ihre Bedeutung. In: EHRINGER, H., E.DEUTSCH (Hrsg.): Durchblutungsstörungen, Int.Sympos., Wien, 1968

12. EHRINGER, H.: Peripher -hämodynamische Kriterien und durchblutungsfördernde Wirkung vasoaktiver Pharmaka bei Gesunden und Patienten mit Gliedmaßenarterienverschlüssen.
Med.Welt 20, 148 (1969)
13. EHRINGER, H., E.DEUTSCH: Die Wirkung von Raubasin auf die Extremitätendurchblutung.
Z.f.Kreisl.-Forsch. 56, 831 (1967)
14. EHRINGER, H., E.DEUTSCH: Zur Wirkung von Raubasin auf Venen-tonus und Venenkapazität des Unterschenkels.
Z.f.Kreisl.-Forsch. 57, 1099 (1968)
15. FLÜCKIGER, F., G.BALTHASAR: Dihydroergocristin: unterschiedliche Wirkungen am venösen und arteriellem Gewebe.
Arzneim.-Forsch. 17, 6 (1967)
16. GEBERT, A., G.A.LIENERT, W.BUCK: Zur Anwendungsindikation des Vorzeichenrangtests nach Pratt.
Meth.Inform.Med. 16, 54 (1977)
17. GILSDORF, U., F.NOBBE, R.HILD: Periphere Kreislaufwirkung des Raubasins.
Münch.Med.Wschr. 40, 2085 (1967)
18. GOEBEL, M., A.NEITZERT: Das Raynaud-Phänomen: Aktuelle Diagnostik und Therapie.
Therapeutische Umschau 32, 6 (1975)
19. GOODMAN, S., A.GILMAN: The Pharmacological Basis of Therapeutics.
Macmillan Publishing, New-York, 5th, 1975
20. GRANDJEAN, T., J.F.ENRICO, S.POLI: Souis intensifs et surveillance automatique continuuel de la pression artérielle.
Press.méd. 77, 571 (1969)
21. HAAN, P.: Zentraler Venendruck unter Raubasin.
In: EHRINGER, H., E.DEUTSCH (Hrsg.): Durchblutungsstörungen, Int.Sympos., Wien, 1968
22. HAMMERSCHMIDT, D., F.ODENTHAL: Über die Wirkung der hydrierten Mutterkornalkaloide auf arteriellen und venösen Blutdruck.
Z.f. Kreisl.-Forsch. 39, 150 (1950)
23. HOHNLOSER, E.: Kreislaufanalytische Untersuchungen unter der Einwirkung des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin.
Arzneim.-Forsch. 17, 967 (1967)

24. JAHNECKE, J.: Therapie der arteriellen Verschlußkrankheit der unteren Extremität mit Gehtraining und gleichzeitiger Dauertropfinfusion mit Raubasin.
Therapiewoche 20, 213 (1970)
25. KAPPERT, A.: Zur plethysmographischen Analyse der Venenfunktion.
In: EHRINGER, H., E. DEUTSCH (Hrsg.): Durchblutungsstörungen, Int.Sympos., Wien, 1968
26. KRÖNIG, B., D. PARADE, W. SCHWARZ: Blutdrucktelemetrie beim Menschen mit der Mikrokathetermethode.
Klin.Wschr 50, 898 (1972)
27. KRÖNIG, B., W. SCHWARZ, D. PARADE: Einfluß von hochdosiertem Raubasin auf den Blutdruck des Menschen im Liegen, Stehen und Gehen.
Herz-Kreisl. 4, 219 (1972)
28. KRÖNIG, B.: Blutdruckvariabilität bei Hochdruckkranken.
Hüthig, Heidelberg 1976
29. KRONEBERG, G.: Pharmakologie des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin.
Arch.exp.Path.Pharm. 233, 72 (1958)
30. KUEMMERLE, H.P., E.R. GARRETT, K.H. SPITZY: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie.
Urban-Schwarzenberg, München, 3^o 1976
31. KUTSCHA, W., H. HOLLER, K. DIETMANN: Kreislaufanalyse bei höher dosierter Raubasininfusionen.
In: EHRINGER, H., E. DEUTSCH (Hrsg.): Durchblutungsstörungen, Int.Sympos., Wien, 1968
32. LEUTINGER, H.: Therapeutische Erfahrungen mit Raubasin bei peripheren und cerebralen Durchblutungsstörungen.
Therapiewoche 17, 1258 (1967)
33. LÖHR, P., G. BARTSCH: Untersuchungen zur Resorption und Ausscheidung des Raubasins in Ratten unter Verwendung einer direkten Nachweismethode des Alkaloids.
Arzneim.-Forsch. 25, 870 (1975)
34. LUTZ, E., H. SCHREIBER, J. JAHNECKE: Therapie der arteriellen Verschlußkrankheiten der unteren Extremitäten mit Gehtraining und gleichzeitiger Dauertropfinfusion mit Raubasin.
Therapiewoche 20, 213 (1970)

35. MARCHETTI, G., H.H.WAGENER: Pharmakologisch-toxikologische Charakterisierung eines Mehrkomponentenpräparates zur Therapie von Durchblutungsstörungen. *Arzneim.-Forsch.* 24, 57 (1974)
36. MEYERS, F.H., E.JAWETZ, A.GOLDFIEN: *Pharmakologie* Springer, Berlin 1975
37. MUTSCHLER, E.: *Arzneimittelwirkungen.* Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 30 1975
38. POPELAK, A., H.SPINGLER, F.KAISER: Neue Alkaloide aus *Rauwolfia serpentina*. *Naturwissenschaften* 40, 625 (1953)
39. RIECKERT, H., K.PAUSCHINGER: Die Beeinflussung des peripheren Venentonus durch Dihydergot. *Ärztl.Forsch.* 21, 99 (1967)
40. RIECKERT, H.: Der Einfluß von Lamuran^R auf den peripheren Venentonus.
In: EHRINGER, H., E.DEUTSCH (Hrsg.): *Durchblutungsstörungen, Int.Sympos., Wien, 1968*
41. RIECKERT, H.: *Orthostasesyndrom.* Kurzmonographie Sandoz 1972
42. ROTHLIN, E.: The pharmacologie of the natural and dehydrogenerated alcaloids of ergot. *Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.* 17, 249 (1946/47)
43. SACHS, L.: *Angewandte Statistik.* Springer, Berlin-Heidelberg-New-York, 4^O 1974
44. SCHMITT, L., D.PIPPIG: Kardiohepatal hämodynamische Wirkungen des Raubasins.
In: EHRINGER, H., E.DEUTSCH (Hrsg.): *Durchblutungsstörungen, Int.Sympos., Wien, 1968*
45. SCHUSTER, J., A.Frh.v.UNGERN-STERNBERG: Methoden zur Beurteilung der konservativen Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen. *Med.Welt* 26, 1278 (1975)
46. SCHUSTER, J., A.Frh.v.UNGERN-STERNBERG: Parameter zur Messung der Langzeitwirkung eines oral verabfolgten Medikamentes bei organischen und funktionellen Durchblutungsstörungen. *Z.f. Allgemein.Med.* 52, 105 (1976)

47. STEINORTH, G.: Bericht über die klinische Prüfung von
Lamuran^R.
Med.Welt 18, 2025 (1967)
48. TRIEB, G., N. PIRNIA: Zur Objektivierung der Defluina^R-Wirkung.
Therapiewoche 25, 4754 (1975)
49. VÖLKER, K., P. KACZMAREK: Kreislaufwirkungen des Hydergins^R
bei Hochdruck.
Z.f. Kreisl.-Forsch. 39, 85 (1950)
50. WAGENER, H. H.: Persönliche Mitteilung 1977
51. WINKLER, A.: Zur Behandlung schlecht heilender Ulcera cruris.
Med.Welt 26, 2338 (1975)

LEBENS LAUF

Am 3.7.1952 wurde ich als erstes Kind des Bauingenieurs Peter Linnartz und seiner Ehefrau Hildegund, geb. Kochhan in Eschweiler geboren. Ich gehöre dem katholischen Bekenntnis an. Nach der Einschulung 1961 wechselte ich nach vier Jahren auf das Städtische naturwissenschaftliche Gymnasium in Eschweiler und legte dort das Abitur 1971 ab. Im Oktober 1971 begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. 1973 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und studierte die klinischen Semester nach der Approbationsordnung. Mit Bestehen des II. Abschnittes der ärztlichen Prüfung 1976, absolvierte ich das "Praktische Jahr" an den Universitätskliniken in Mainz in den Bereichen Chirurgie, Innere Medizin und Pädiatrie. Mit Bestehen des III. Abschnittes der ärztlichen Prüfung im Oktober 1977 erhielt ich die Approbation als Arzt am 18.10.1977. Vom 1.11.1977 bis 15.4.1979 arbeitete ich als wissenschaftlicher Assistenzarzt im Institut für Anästhesiologie der Universität Mainz (Dir.: Prof. Dr. R. Frey). Seit dem 1.5.1979 bis ich als Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik des St. Antonius-Hospitals in Eschweiler angestellt (Chefarzt Dr. H. Nüssgens).

Im August 1975 heiratete ich Fräulein Dorothee Grüne.

Meine Frau ist Fachschwester für Anästhesie und Intensivpflege.

D A N K

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Professor Dr. H.P. W O L F F, Direktor der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. B. K R Ö N I G, Chefarzt des Ev. Elisabeth-Krankenhauses in Trier, für die Stellung des Themas sowie seine ständige tatkräftige Unterstützung, mit der er das Werden dieser Arbeit begleitet hat.

Für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen und den Laborarbeiten sei Frau K. T Z C H A S C H E L ganz herzlich gedankt.

Die statistischen Berechnungen wurden freundlicherweise von der Fa. A. N A T T E R M A N N, Köln durchgeführt, wo ich besonders Herrn Dr. U.J. J O H A N N E S verpflichtet bin.

Frau B U S C H, Mainz danke ich für die photographischen Arbeiten und nicht zuletzt Frau M I C H E L, Emmelshausen, für die Reinschrift dieser Arbeit.

